

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 05-331067
 (43)Date of publication of application : 14.12.1993

(51)Int.CI. A61K 31/66
 A61K 37/64
 C07F 9/32
 C07F 9/36

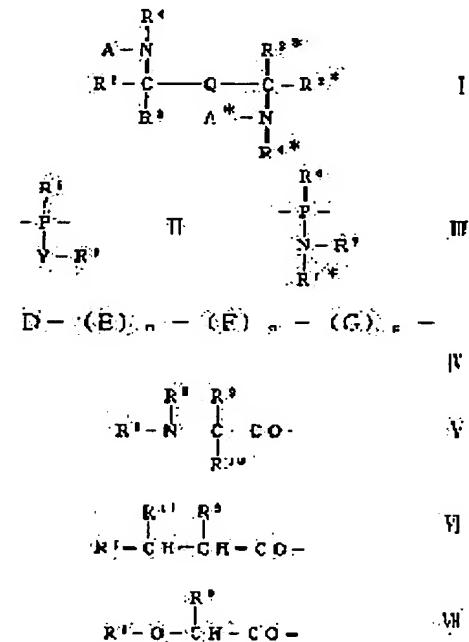
(21)Application number : 02-419203 (71)Applicant : HOECHST AG
 (22)Date of filing : 14.12.1990 (72)Inventor : BUDT KARL-HEINZ
 PEYMAN ANUSCHIRWAN

(30)Priority
 Priority number : 89 3941607 Priority date : 16.12.1989 Priority country : DE
 90 4018942 13.06.1990 DE

(54) INHIBITOR OF RETROVIRUAL PROTEASE

(57)Abstract:

PURPOSE: To obtain a new compound, capable of inhibiting actions of a retrovirus protease and useful for treating AIDS.
 CONSTITUTION: This inhibitor comprises a compound represented by formula I [Q is represented by formula II or III or S(O)m [Y is O or S; R5 is H, an alkyl, an alkyenyl, an aryl, etc.; R6 is O or S; R7 is H, an alkyl, an aryl, an arylalkyl, etc.; (m) is 0-2]; A is represented by formula IV [E, F and G are each an amino acid, an imino acid, etc.; D is R1, formula V to VII [R1 is H, carboxyl, an alkyl, an aryl, a cycloalkyl, R1a-W (R1a is H, carboxyl, an alkyl, etc.; W is CO, CS, S, SO, etc.), glycosyl, etc.; R8 is H or an alkyl; R9 is H, an alkyl, OH, etc.; R10 is H or an alkyl; R11 is H, OH, an alkanoyloxy, etc.]; R2 is R1 except glycosyl or, together with R4, forms a 5- to a 12-membered mono- or bicyclic ring system or, together with R3, forms a 3- to a 12-membered ring system; R3 is H or an alkyl; R4 is H or an alkyl; groups with * are same as those without *], e.g. bis (tertiary butoxycarbonyl-L-valyl-aminomethyl) phosphinic acid.



LEGAL STATUS

[Date of request for examination] 19.11.1993
 [Date of sending the examiner's decision of rejection] 12.03.1996
 [Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]
 [Date of final disposal for application]
 [Patent number] 2816253

* NOTICES *

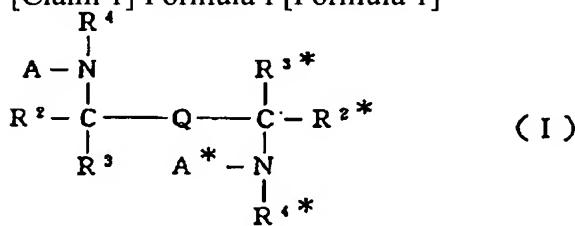
JPO and NCIPPI are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2. *** shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

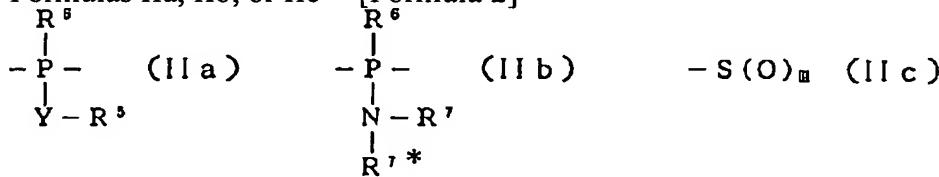
CLAIMS

[Claim(s)]

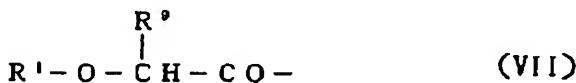
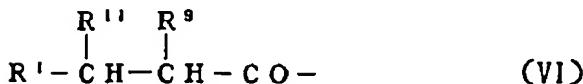
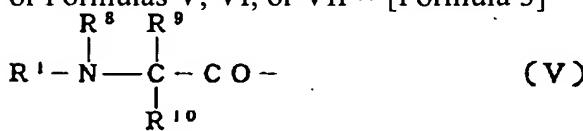
[Claim 1] Formula I [Formula 1]



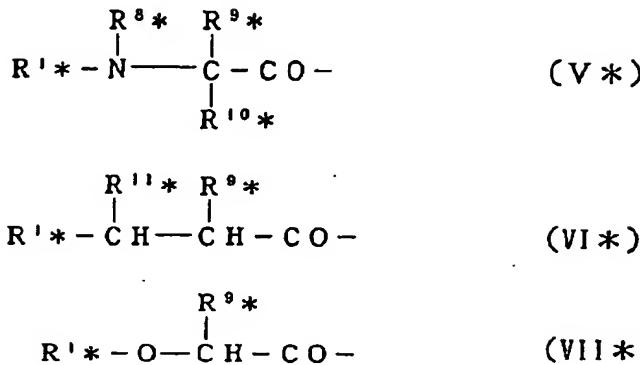
***** and its salt which can be permitted physiologically. the above-mentioned formula -- setting -- Q -- Formulas IIa, IIb, or IIc -- [Formula 2]



It is a ** machine, and Y is oxygen or sulfur, and m is 0, 1, or 2. A Formula IVD-(E) n-(F) o-(G) p- It is the radical of IV and A* is the radical of formula IV*D*-(E*) n*-(F*) o*-(G*) p*-. E, E*, F, F*, G, and G* respectively -- mutual -- becoming independent -- natural or non-natural amino acid, aza-amino acid, or imino acid -- it is -- n, n*, o, o*, p, and p* -- respectively -- becoming independent -- 0 or 1 -- it is -- D -- R1 or Formulas V, VI, or VII -- [Formula 3]



a ** machine -- it is -- and D* -- R1* or formula V*, VI*, or VII* -- [Formula 4]



It is a ** machine and R1 and R1* become independent mutually, respectively. Hydrogen (a1), carboxyl, and C1-(C18)-alkyl [this alkyl Depending on the case, may be unsaturated in single or in duplex. Depending on and the case Mercapto, the hydroxyl, C1-(C7)-alkoxy ** carbamoyl, C1-(C8)-alkanoloxyl, carboxyl, C1-(C7)-alkoxy carbonyl, F, Cl, Br, I, amino, the amidino that may be permuted by 1, 2, or three C1-(C8)-alkyl groups depending on the case, Depending on the case, by 1 or two benzoyloxycarbonyl radicals, or the guanidino which may be permuted by 1, 2, 3, or four C1-(C8)-alkyl groups, C1-(C7)-alkylamino, G (C1-C7)-alkylamino, C1-(C6)-alkoxycarbonyl amino, C7-(C15)-ARUARUKOKISHI carbonyl, C7-(C15)-ARUARUKOKISHI carbonyl amino, phenyl -(C1-C4)- Alkoxy ** 9-fluorenyl methoxycarbonyl amino, C1-(C6)-alkyl sulfonyl, C1-(C6)-alkyl sulfinyl, C1-(C6)-alkylthio, By the same or a different radical to three pieces which consist of hydronium KUSUAMINO, hydronium KUSUIMINO, sulfamoyl, sulfo, the carboxamide, the formyl, hydrazone, imino ** radicals CONR 12R13, or radicals of CONR12*R13* By the hydroxyl to six pieces with the phenyl to three pieces Or] which may be permuted by C1-(C8)-alkanoloxyl to five pieces, 1 and two forks are 3 ring type (C3-C18)-cycloalkyl, and C3-(C18)-cycloalkyl. -(C1-C6)- a cycloalkyl part among an alkyl [type In each case depending on the case F, Cl, Br, I, carboxyl, C1-carbamoyl, carboxy methoxy, hydroxyl, and (C7)-alkoxy ** C1-(C7)-alkyl, C1-(C7)-alkyloxy carbonyl, Amino, C1-(C6)-alkylamino -(C1-C6)- Alkyl, G (C1-C6)-alkylamino -(C1-C6)- Alkyl, Amidino, hydronium KUSUAMINO, hydronium KUSUIMINO, hydrazone, imino ** Guanidino, C1-a (C6)-alkoxy sulfonyl, C1-(C6)-alkoxy sulfinyl, C1-(C6)-alkoxycarbonyl amino, C6-(C12)-aryl -(C1-C4)- Alkoxy carbonyl amino, One or two] which may be permuted by the same or different radical from the system which consists of C1-(C7)-alkylamino, G (C1-C7)-alkylamino, and trifluoromethyl, C6-(C14)-aryl, C6-(C14)-aryl -(C1-C6)- Alkyl or (C6-C14) - aryl -(C3-C8)- In each case, an aryl part is set among a cycloalkyl [type. Depending on the case, they are F, Cl, Br, I, the hydroxyl, Monod, G, or trihydroxy. -(C1-C4)- Alkyl, Trifluoromethyl, the formyl, the carboxamide, Monod, or G (C1-C4)-alkylamino carbonyl, Nitroglycerine, C1-C1-(C7)-alkoxy **(C7)-alkyl, C1-(C7)-alkoxy carbonyl, amino, C1-(C7)-alkylamino, G (C1-C7) alkylamino, carboxyl, carboxy methoxy, Amino (C1-C7)-alkyl, C1-(C7)-alkylamino -(C1-C7)- Alkyl, G (C1-C7)-alkylamino -(C1-C7)- Alkyl, C1-(C7)-alkoxy carbonyl methoxy, carbamoyl, sulfamoyl, C1-a (C7)-alkoxy sulfonyl, C1-(C8)-alkyl sulfonyl, Sulfo -(C1-C8)- Alkyl, guanidino -(C1-C8)- 1 from the system which consists of alkyl and (C1-C6) - alkoxy carbonyl amino, 2, or three] that may be permuted by the same or different radical, Het, Het -(C1-C6)- Alkyl, Het -(C3-C8)- Cycloalkyl, Het -(C3-C8)- Cycloalkyl -(C1-C4)- Alkyl, Het -(C3-C8)- Cycloalkoxy -(C1-C4)- Alkyl, Het-thio -(C1-C6)- Alkyl, Het-thio -(C3-C8)- In each case, cycloalkyl and Het-thio-(C3-C8)-cycloalkyl-(C1-C4)-alkyl [Het are set. It is the radical of a part type ring system of 5 - 7 member, or the bicyclic ring system of 8 - 10 member, and this radical is benzo. - You may condense. You may be aromaticity and hydrogenation may be carried out partially or completely. 1, 2, 3, or four different radicals from the group which consists of N, O, S, NO, an SO, and SO₂ as a different-species element may be contained. 1-6 hydroxyl may permute and (a1) was defined to - (C6-C14) aryl depending on the case -- as -- and (or) OKISO -- Monod -- or [that they are G,] by which the Tori permutation may be carried out, a radical NR 12R13, or NR12*R13*] -- or (a2) -- Formula VIII or VIII* R1 a-W (VIII) R1a*-W* (VIII*)

It is as having set R1a and R1a*, respectively (a1), and having given the definition as R1 and R1* among [type. And W or W* CO, -CS-, -O-CO-, -SO₂-, -SO-, -S-, -NHSO₂-, - NHCO -- CH -- (OH) -- N -- (OH) -- or - CO-V - (the inside of a formula and V are peptides which have 1-10 amino acid) -- it is --] -- a radical -- it is -- or -- or R1 and R1* -- mutual -- becoming independent -- It becomes together with the atom which has combined R11, R11*, and them, respectively. [the saturation of 1 which may carry out owner Perilla frutescens (L.) Britton var. crispa (Thunb.) Decne. of the 5-12 ring members, and may contain one

sulfur atom (this atom may oxidize to the sulfoxide or the sulfone depending on the case) except for carbon, or a 2 ring type, or] [whether the ring system of partial saturation is formed partially, and] or (a3) -- the aldötetrose which exists naturally, and aldopentose -- Aldohexose, ketopentose, ketohexose, a deoxy aldose, Are GURUKO furanosyl or a glucopyranosyl radical preferably, and R2 and R2* become independent mutually. the glycosyl group guided from an amino aldose, oligosaccharide, and these stereoisomers -- Or (a2) it becomes together with the atom which is as having set and having given the definition as R1 and R1*, respectively, or has combined R4, R4*, and these, respectively. (a1) It becomes together with the saturation of 1 which has 5-12 ring members, or a 2 ring type, or the atom which formed the ring system of partial saturation partially, or has combined R3, R3*, and these, respectively. The ring system of partial saturation is formed in the annular saturation or the partial target which has 3-12 ring members. R3 and R3* They are hydrogen or (C1-C3) - alkyl independently mutual, respectively. R4 and R4* They are hydrogen or (C1-C8) - alkyl independently mutual, respectively. R5 Hydrogen, C1-(C20)-alkyl, C2-(C20)-alkenyl, or alkynyl, C7-(C20)-arylated alkyl, C6-(C20)-aryl, Depending on the case, a C3-(C8)-cycloalkyl [this radical The hydroxyl, Alkoxy ** carboxyl, alkanoloxyl, alkoxy carbonyl,] which may be permuted by radicals various from a system which consist of F, Cl, Br, I, amino, alkylamino, or dialkylamino, It is 1Eq or the phosphate prodrug of a cation which can be permitted pharmacologically. R6 They are oxygen or sulfur. R7 and R7* It becomes independent mutually, respectively. Hydrogen, C1-(C20)-alkyl, C2-(C20)-alkenyl, or alkynyl, C6-(C20)-aryl, and C7-(C20)-arylated alkyl -- [-- each of these radicals depending on the case The hydroxyl, alkoxy ** carboxyl, alkanoloxyl, alkoxy carbonyl, The ring which is] which may be permuted by radicals various from a system which consist of F, Cl, Br, I, amino, alkylamino, and dialkylamino, or becomes one clue and has 2-6 carbon atoms is formed. R8 and R8* independently mutually, respectively [whether they are hydrogen or (C1-C8) - alkyl and] Or form the ring system of partial saturation in the saturation or the partial target of 1 which becomes together with the atom which has combined R9, R9*, and these, respectively, and has 5-12 ring members, or a 2 ring type, and R9 and R9* become independent mutually, respectively. [whether it is as having set, respectively (a1) and having given the definition as R1 and R1* or they are the hydroxyl or (C1-C4) - alkanoloxyl, respectively, and] Or [the annular saturation which becomes together with the atom which has combined R10, R10*, and these, respectively, and has 3-12 ring members, or] [whether the ring system of partial saturation is formed partially, and] It becomes together with the atom which has combined R11, R11*, and these, respectively, and owner Perilla frutescens (L.) Britton var. crispa (Thunb.) Decne. of the 5-12 ring members is carried out. Or except for carbon moreover One sulfur atom (this by the case) Or the ring system (the ring system may be permuted by amino depending on the case) of partial saturation is formed partially. it oxidizes to a ** sulfoxide or a sulfone -- having -- **** -- the saturation of 1 which may contain one nitrogen atom or you may contain, or a 2 ring type -- R10 and R10* are hydrogen or (C1-C6) - alkyl independently mutual, respectively. R11 and R11* They are hydrogen, the hydroxyl, C1-(C4)-alkanoloxyl, or (C1-C8) - alkyl independently mutual, respectively. R12, R12*, R13, and R13* It becomes independent mutually, respectively. Hydrogen and a C1-(C8)-alkyl [this alkyl group Amino, C1-(C4)-alkylamino, G (C1-C4)-alkylamino,] which may be permuted by mercapto, carboxyl, the hydroxyl, or (C1-C4) - ARUKOKISHI, C3-(C7)-cycloalkyl, C1-(C4)-alkoxy carbonyl, C6-(C14)-aryl, and C6-(C14)-aryl-(C1-C4)-alkoxy carbonyl -- [-- each of these radicals] which may be permuted in the aryl part as indicated to R1 and R1*, Het or Het -(C1-C4)- [whether it is alkyl [defined as having indicated Het to R1 and R1*], and] Or R12 and R13 or R12*, and R13* It becomes together with the nitrogen atom which has combined these. As other ring members other than carbon Or partial saturation or the ring system of aromaticity is formed partially. moreover, the saturation of a part type which may be permuted by - alkyl and it may contain 1 or two nitrogen atoms, one sulfur atom, or one oxygen atom (C1-C4), or a 2 ring type -- One piece or two amide groups or more in the principal chain of the above-mentioned compound of Formula I (-CONH-) - CH2NR14-, -CH2S-, -CH2O-, -OCH2-, -CH2CH2-, -CH=CH- (cis- ***** transformer), -COCH2-, -CH(OH) CH2-, -CH2SO-, -CH2SO2-, -COO-, -P(O) (OR15) CH2-, and -P (O) (OR15) NH - Or if there is nothing as if, the amide group (-NHCO-) of reversed polarity may permute and R14 and R15 are hydrogen or (C1-C4) - alkyl independently mutual, respectively.

[Claim 2] * In each case, the radical and notation which it has and which it does not reach and have set, and are the compound of the same formula I according to claim 1.

[Claim 3] Q is the radical of Formulas IIa or IIb, and Y is oxygen or sulfur, are as A, A*, D, D*, n, n*, o, o*, p, and p* having mentioned above, and E, E*, F, F*, G, and G* becomes independent, respectively. Are natural or non-natural the alpha-amino acid or alpha-imino acid, and R1 and R1* become independent mutually, respectively. (a1) Hydrogen, carboxyl, and C1-(C12)-alkyl [this alkyl Depending on the case, may

be unsaturated in single. Depending on and the case The hydroxyl, C1-(C4)-alkoxy ** carbamoyl, C1-(C8)-alkanolxy, Carboxyl, C1-(C4)-alkoxy carbonyl, F, amino, C1-(C7)-alkylamino, G (C1-C7)-alkylamino, C1-(C6)-alkoxycarbonylamino, benzyloxycarbonyl, Benzyloxycarbonylamino, 9-fluorenyl methoxycarbonylamino, By the same or a different radical to two from the system which consists of C1-(C4)-alkyl sulfonyl, a radical CONR 12R13, or CONR12*R13* By the hydroxyl to six pieces with the phenyl to three pieces Or] which may be permuted by C1-(C8)-alkanolxy to four pieces, 1 or 2 ring type (C3-C12)-cycloalkyl, C3-(C12)-cycloalkyl -(C1-C6)- an alkyl [cycloalkyl part In each case depending on the case F, carboxyl, the hydroxyl, C1-C1-(C7)-alkoxy **(C4)-alkyl, C1-(C4)-alkoxy carbonyl, Amino, C1-(C6)-alkoxycarbonylamino, benzyloxycarbonylamino, One or two] which may be permuted by the same or different radical from the system which consists of C1-(C4)-alkylamino, and G (C1-C4)-alkylamino, C6-(C10)-aryl, C6-(C10)-aryl -(C1-C6)- an alkyl [aryl part In each case depending on the case F, Cl, Br, the hydroxyl, Hydroxy -(C1-C4)- Alkyl, the carboxamide, Monod, or G (C1-C4)-alkylamino carbonyl, C1-C1-(C4)-alkoxy **(C4)-alkyl, C1-(C4)-alkoxy KABONIRU, Amino, C1-(C4)-alkylamino, G (C1-C4)-alkylamino, 1 from the system which consists of carboxyl, carbamoyl, and C1-(C4)-alkoxycarbonylamino, 2, or three] that may be permuted by the same or different radical, Het, Het -(C1-C6)- Alkyl, Het -(C5-C6)- Cycloalkyl, Het-thio-(C1-C4)- alkyl and Het-thio-(C5-C6)-cycloalkyl [Het -- each case -- setting -- a part type of 5 - 6 member, or the bicyclic ring system (or hydrogenation may be carried out completely this -- the thing of aromatic series -- it is -- partial -- hydrogenation --) of 8 - 10 member 1, 2, 3, or four different radicals from the group which consists of N, O, S, NO, an SO, and SO2 as a different-species element may be contained. one - four -- a piece -- the hydroxyl -- permuting -- having -- **** -- and -- a case -- (-- a -- one --) -- setting - (C6-C10) -- aryl -- receiving -- having given the definition -- as -- Monod -- or -- G -- a permutation -- carrying out -- having -- **** -- a radical -- it is --] -- or -- a radical -- NR -- 12 -- R -- 13 -- or -- NR -- 12 -- * -- R -- 13 -- * -- it is -- or -- Or (a2) Formula VIII or VIII* R1 a-W (VIII) R1a*-W* (VIII*)

It is as R1a and R1a* having set, respectively (a1), and having given the definition as R1 and R1* among [type. W and W* And -CO-, - O-CO - - SO -- two - - SO - - S - - NHCO - or - CH -- (-- OH --) - it is --] -- a radical -- it is -- or -- or R1 and R1* -- mutual -- becoming independent -- It becomes together with the atom which has combined R11, R11*, and these, respectively, and owner Perilla frutescens (L.) Britton var. crispa (Thunb.) Decne. of the 5-8 ring members is carried out. Except for carbon Moreover, [the saturation of a part type which may contain one sulfur atom (this may oxidize to the sulfoxide and the sulfone depending on the case), or] [whether the ring system of partial saturation is formed partially, and] Or (a3) are the glycosyl group which was defined as claim 1, and R2 and R2* become independent mutually, respectively. (b1) Hydrogen, carboxyl, and C1-(C10)-alkyl [this alkyl Depending on the case, may be unsaturated in single or in duplex. Depending on the case The hydroxyl, C1-C1-(C7)-alkoxy **(C7)-alkylthio, C1-(C7)-alkyl sulfinyl, C1-(C7)-alkyl sulfonyl, C1-(C7)-alkanolxy, Carboxyl, C1-(C7)-alkoxy carbonyl, Cl, Br, Amino, amidino, guanidino, N, and N1-G (benzyloxycarbonyl)-guanidino, Carbamoyl, C7-(C15)-ARUARUKOKISHI carbonyl, C1-(C5)-alkoxycarbonylamino, the same or a different radical to three from the system which consists of C7-(C15)-ARUARUKOKISHI carbonylamino, or 9-fluorenyl methoxycarbonylamino may permute --] -- C3-(C12)-cycloalkyl, C3-(C12)-cycloalkyl -(C1-C3)- Alkyl, C6-(C14)-aryl, C6-(C14)-aryl -(C1-C3)- an alkyl [aryl part In each case depending on the case F, Cl, Br, I, the hydroxyl, C1-C1-(C7)-alkoxy **(C7)-alkyl, C1-(C7)-alkoxy carbonyl, 1 from the system which consists of amino and trifluoromethyl, 2, or three] which may be permuted by the same or different radical and Het-(C1-C6)-alkyl [Het(s) As a ring member, at least one carbon atom, Owner Perilla frutescens (L.) Britton var. crispa (Thunb.) Decne. of 1-4 nitrogen atoms, 1-2 sulfur atoms, and (or) the 1-2 oxygen atoms is carried out. by the case Pass and [whether it is] by which hydrogenation may be carried out partially or completely depending on the case of a part type of Monod, 5- by which the JI permutation may be carried out, or 6-member, or the 2 ring type of 9 - 10-member as indicated to claim 1 to the ** aryl part and which is the radical of a terrorism aromatic compound, and] Or (b2) it becomes together with the atom which has combined R4, R4*, and these, respectively, and they are a pyrrolidine or a piperidine (these each). moreover, cyclopentyl, cyclohexyl, or phenyl -- condensing -- **** -- whether it forms Or become together with the atom which has combined R3, R3*, and these, respectively, form the ring system of partial saturation in the annular saturation or the partial target which has 3-8 ring members, and R3 and R3* become independent mutually, respectively. Are hydrogen, methyl, or ethyl and R4 and R4* become independent mutually, respectively. They are hydrogen, and C1-(C4)-alkyl. R5 Hydrogen, C1-(C6)-alkyl, C2-(C6)-alkenyl or alkynyl, C7-(C20)-arylated alkyl, 1Eq of C6-(C10)-aryl, and the cation that can be permitted pharmacologically, They are glyceryl ester, 1, 2-JI fatty-acid glyceryl triester, O-acyloxy alkyl

ester, or 1-methyl-2-nitro ethyl ester. R6 is oxygen or sulfur, are as R7 having indicated to claim 1, and R8 and R8* become independent mutually, respectively. It becomes together with the atom which are hydrogen, and C1-(C8)-alkyl, or has combined R9, R9*, and these, respectively. A pyrrolidine or a piperidine (these each) Form and R9 and R9* become independent mutually, respectively. further -- cyclopentyl, cyclohexyl, or phenyl -- it can condense -- It becomes together with the atom which is as having defined (b1) as R2 and R2*, respectively, is - alkanoloxo, or has combined R10, R10*, and these, respectively. It becomes together with the annular saturation which has 5-12 ring members, or the atom which formed the ring system of partial saturation partially, or has combined R11, R11*, and these, respectively. Owner Perilla frutescens (L.) Britton var. crispa (Thunb.) Decne. of the 5-12 ring members is carried out, and it is one sulfur atom (this) besides carbon again. Or form the ring system of partial saturation partially and R10 and R10* become independent mutually, respectively. depending on the case, it oxidizes to a sulfoxide or a sulfone -- having -- **** -- the saturation of 1 which may be contained, or a 2 ring type -- Are hydrogen or (C1-C4) - alkyl, and R11 and R11* become independent mutually, respectively. Are hydrogen, the hydroxyl, C1-(C4)-alkanoloxo, or (C1-C4) - alkyl, and R12, R12*, R13, and R13* become independent mutually, respectively. hydrogen, and C1-(C8)-alkyl -- [-- this -- amino, and C1-(C4)-alkylamino --] which may be permuted by G (C1-C4) alkylamino, carboxyl, the hydroxyl, or (C1-C4) - ARUKOKISHI, C1-(C4)-alkoxy carbonyl, and C6-(C10)-aryl -- [-- this] which may be permuted as indicated to R1 and R1*, C6-(C10)-aryl -(C1-C4)- alkoxy carbonyl, Het, or Het-(C1-C4)-alkyl [Het] defined as having indicated to R1 and R1* -- it is -- 1 in the principal chain of the above-mentioned compound of Formula I, or two amide groups or more (-CONH-) -CH2NR14- and - CH2O-, -OCH2-, -CH2CH2-, -COCH2-, and -CH(OH) CH2 - the radical which consists of -COO- or -- otherwise, the compound of claims 1-2 whose R14 the amide group (-NHCO-) of reversed polarity may permute and is hydrogen or (C1-C4) - alkyl given [which] in a term and its salt which can be permitted physiologically. [Claim 4] Q is the radical of Formulas IIa or IIb, are as Y, A, A*, D, D*, n, n*, o, and o* having indicated to claim 1, p and p* is 1, and R1 and R1* become independent mutually, respectively. Hydrogen, carboxyl, C1-(C10)-alkyl, C3-(C8)-cycloalkyl, C3-(C8)-cycloalkyl-(C1-C10)-alkyl and phenyl-(C1-C8)-alkyl -- [-- this] which may be permuted as the phenyl part was indicated to claim 3, Triphenyl -(C1-C4)- Alkyl, Monod taken care of depending on the case, or G amino -(C1-C10)- Alkyl, Or amino [-(C1-C4)- Alkyl,] -(C6-C10)- Aryl -(C1-C4)- Alkyl or amino -(C3-C10)- Cycloalkyl Monod, G, tree, and tetrapod -, PENTA -, or hexa hydroxy -(C1-C10)- Alkyl or - alkanoyl, C1-(C4)-alkoxy -(C1-C10)- Alkyl, C1-(C4)-alkoxy carbonyl -(C1-C10)- Alkyl, C1-(C8)-alkyl sulfonyl, C1-(C8)-alkyl sulfinyl, Monod, G, trihydroxy -(C1-C8)- Alkyl sulfonyl, Monod, G, trihydroxy -(C1-C8)- Alkyl sulfinyl, Monod, G, a tree, or tetrapod -(C1-C8)- Alkanoloxo -(C1-C10)- Alkyl, C1-(C11)-alkanoyl, amino protected depending on the case -(C1-C11)- Alkanoyl, G (C1-C7)-alkylamino -(C2-C11)- Alkanoyl, C3-(C9)-cycloalkyl carbonyl, - (C3-C9) cycloalkyl carbonyl by which the amino permutation was carried out, Amino - Permuted - (C3-C9) cycloalkyl sulfonyl, C6-(C10)-aryl -(C2-C11)- Alkanoyl, benzoyl, benzenesulphonyl or (C6-C10) - aryl-(C1-C4)-alkyl carbonyl, and - sulfonyl -- [-- these each depending on the case, amino, a halogen, C1-(C7)-alkyl, and C1-(C7)- alkoxy **** may be permuted by C1-(C7)-alkoxy carbonyl --] -- C1-(C10)-alkoxy carbonyl, permuted - (C1-C10) alkoxy carbonyl, C6-(C14)-aryl -(C1-C6)- Alkoxy carbonyl, C6-(C10)-aryl -(C1-C8)- Alkyl, C3-(C10)-cycloalkyl -(C1-C8)- Alkyl, or (C1-C10) - alkyl -- [-- these each] permuted by the amino and the hydroxyl which were protected depending on the case, 9-fluorenyl methoxycarbonyl, keto HEKISOSHIRU, keto pen tosyl, A deoxy HEKISO keto sill, a deoxy PENTO keto sill, ARUDOHEKISOSHIRU, ARUDO pen tosyl, deoxy HEKISOARUDOSHIRU, deoxy pen tor RUDOSHIRU, 2-amino-2-deoxy HEKISOSHIRU, 2-acetamide-2-deoxy HEKISOSHIRU, Lactosyl or a malto sill [it can be united sugar in a pyranose or a furanose gestalt], Het -(C1-C6)- Alkyl, Het-carbonyl, or a sulfonyl, Het -(C1-C6)- Alkyl carbonyl or - sulfonyl, Het-mercaptopo -(C1-C6)- alkyl carbonyl or - sulfonyl [Het In each case A furi, thienyl, pyrrolyl, imidazolyl, Isoxazolyl, thiazolyl, pyrazolyl, thoria ZORIRU, pyridyl, Pyrimidyl, pyrazinyl one, pilus DAJINIRU, thoriadinyl, pyrrolidyl, Piperidyl, piperazinyl one, morpholino, thio morpholino, a tetrahydro furi, tetrahydro pyrrol, tetrahydro thienyl, the indolyl, quinolyl, or iso quinolyl -- [-- again These C1-C1-(C4)-alkyl, and (C4)-alkoxy ** C1-(C4)-alkoxy carbonyl, C1-(C4)-alkoxycarbonylamino, It is 1 or two] from the group which consists of the hydroxyl, amino, Monod or G (C1-C4) alkylamino, and oxide which may be permuted by the same or different radical. R2 and R2* -- respectively -- mutual -- becoming independent -- hydrogen, carboxyl, and C1-(C8)-alkyl -- [-- this Depending on the case, the hydroxyl, C1-C1-(C4)-alkoxy **(C4)-alkylthio, C1-(C4)-alkyl sulfinyl, C1-(C4)-alkyl sulfonyl, C1-(C4)-alkanoloxo, carboxyl, C1-(C4)-alkoxy carbonyl, Amino, amidino, guanidino, N, and N1-G (benzyloxycarbonyl)- guanidino, Carbamoyl, C6-(C10)-aryl -(C1-C3)- Alkoxy carbonyl, the same or a different radical to two

from the system which consists of C1-(C5)-alkoxycarbonylamino, and C6-(C10)-aryl-(C1-C3)-alkoxycarbonylamino may permute --] -- C3-(C10)-cycloalkyl, C3-(C10)-cycloalkyl -(C1-C3)- Alkyl, C6-(C10)-aryl, C6-(C10)-aryl -(C1-C3)- an alkyl [aryl part In each case depending on the case F, Cl, Br, the hydroxyl, 1 from the system which consists of C1-C1-(C4)-alkoxy **(C4)-alkyl, C1-(C4)-alkoxy carbonyl, and amino, 2, or three] that may be permuted by the same or different radical, Or Het-(C1-C4)-alkyl [Het Whether it is defined as receiving R1 and R1* Or a furil, pyrazolyl, Are] which is ** NZOCHI enyl, the indolyl, or thienyl, and R3 and R3* are hydrogen or methyl independently mutual, respectively, and R4 and R4* become independent mutually, respectively. It is hydrogen or methyl, R5, R6, and R7 are as having indicated to claim 3, and it is R8 and R8. * Independently mutually, respectively [whether they are hydrogen methyl, ethyl or n-propyl and] Or it becomes together with the atom which has combined R9, R9*, and these, respectively. Form 1, 2, 3, and 4-tetrahydroisoquinoline or 2-azabicyclo octane frame, and R9 and R9* become independent mutually, respectively. It is defined as receiving R2 and R2*, or (C1-C8) becomes together with the atom which is - alkanolxy or has combined R10, R10*, and these, respectively. Form the annular ring system which has 5-7 ring members, or become together with R11 and R11*, respectively, and a thio chroman system [the sulfur atom may oxidize to the sulfone depending on the case] is formed. R10 and R10* are hydrogen or methyl independently mutual, respectively. R11 and R11* are as having indicated to claim 3. 1 in the principal chain of the above-mentioned compound of Formula I or two or more amide groups (-CONH-) The compound and its salt which can be permitted physiologically of claims 1-3 whose R14 you may permute as it was defined as claim 3, and is hydrogen or methyl given. [which] in a term.

[Claim 5] Q is the radical of Formula IIa and R1 and R1* become independent mutually, respectively. Hydrogen, carboxyl, C1-(C8)-alkyl sulfonyl, C1-(C8)-alkyl sulfinyl, C1-(C8)-Monod, G, or a trihydroxy alkyl sulfonyl, Hydroxy -(C1-C10)- Alkanoyl, Monod, G, tree, or tetrapod-hydroxy -(C1-C4)- Alkyl, C1-(C8)-alkanolxy -(C1-C10)- Alkyl, 1, 2-diacetoxy ethyl, 1 and 2, 3-thoria SETOKISHI propyl, C1-(C11)- alkanoyl, amino -(C1-C11)- Alkanoyl, N -(C1-C4)- Alkoxy carbonylamino -(C1-C8)- Alkyl, G (C1-C7)- alkylamino -(C2-C11)- Alkanoyl, C3-(C9)-cycloalkyl carbonyl, amino -(C3-C8)- Cycloalkyl carbonyl, Amino -(C3-C8)- A cycloalkyl sulfonyl, phenyl, triphenyl -(C1-C2)- Alkyl, C6-(C10)-aryl -(C1-C4)- Alkyl, C6-(C10)-aryl -(C2-C11)- Alkanoyl, benzoyl or benzenesulphonyl -- [-- these each depending on the case, a halogen, amino, C1-(C7)-alkyl, and C1-(C7)-alkoxy **** may be permuted by alkoxy (C1-C7) carbonyl --] -- a benzyl sulfonyl, benzyl sulfinyl, or benzyl thio -- [-- these each depending on the case, a halogen, amino, C1-(C7)-alkyl, and C1-(C7)-alkoxy **** may be permuted by C1-(C7)-alkoxy carbonyl --] -- amino, C1-(C4)-alkoxycarbonylamino, and C1-(C12)-alkanoyl -- [-- this] which is permuted by the hydroxyl and amino and may be permuted by phenyl or cyclohexyl depending on the case, Amino-permutation (C6-C10) aryl - or (C3-C10) - cycloalkyl which may be protected depending on the case -(C1-C4)- Alkyl or (C1-C8) - alkyl, C1-(C10)-alkoxy carbonyl, permuted - (C1-C10) alkoxy carbonyl, C6-(C14)-aryl -(C1-C6)- Alkoxy carbonyl, 9-fluorenyl methoxycarbonyl, a 1-deoxy HEKISO keto sill, or a 1-deoxy PENTO keto sill, HEKISOSHIRU or pen tosyl, 6-deoxy HEKISOSHIRU, aminosugar residue, Lactosyl and a malto sill [sugar can be in a pyranose or a furanose gestalt unitedly], Het-carbonyl or a Het-sulfonyl, Het -(C1-C6)- Alkyl, Het -(C1-C6)- Alkanoyl, Het-mercaptopo -(C1-C3)- alkyl carbonyl and [Het In each case Pyrrolyl, imidazolyl, pyridyl, pyrimidyl, They are pyrrolidyl, piperidyl, or morpholino. These C1-(C4)-alkyl, C1-(C4)-alkoxy carbonyl, C1-(C4)-alkoxycarbonylamino, Are 1 or two] from the group which consists of the hydroxyl, amino, Monod, or G (C1-C4)-alkylamino which may be permuted by the same or different radical, and R2 and R2* become independent, respectively. Hydrogen, carboxyl, methyl, ethyl, isopropyl, n-propyl, n-butyl, isobutyl, the 2nd butyl, pentyl, hexyl, cyclohexyl, Cyclopentyl methyl, cyclohexyl methyl, cycloheptyl methyl, 4-methylcyclohexyl methyl, 1-deca hydronalium naphthyl methyl, 2-deca hydronalium naphthyl methyl, phenyl, benzyl, 2-phenylethyl, 1-naphthyl methyl, 2-naphthyl methyl, 2-methylbenzyl, 3-methylbenzyl, 4-methylbenzyl, 2 and 4, 6-trimethyl benzyl, 4-tertiary butyl benzyl, The 3rd 4-butoxy benzyl, 4-hydroxybenzyl, 4-methoxybenzyl, 2, 4-dimethoxy benzyl, 3, 4-dihydroxy benzyl, 3, 4-dimethoxy benzyl, Methyl, 4-chloro benzyl, hydroxymethyl, (Benzodioxolane-4-IRU) 1-hydroxyethyl, 2-pyridyl methyl, 3-pyridyl methyl, 4-pyridyl methyl, 2-(4-pyridyl) ethyl, 2-thienyl methyl, 3-thienyl methyl, 2-(2-thienyl) ethyl, 2-(3-thienyl) ethyl, Indore-2-ylmethyl, Indore-3-ylmethyl, methyl (1-methyl imidazole-4-IRU), Imidazole-4-ylmethyl, imidazole-1-ylmethyl, 2-thiazolyl methyl, 3-pyrazolyl methyl, 4-pyrimidyl methyl, the 2-[benzob] thienyl methyl, The 3-[benzob] thienyl methyl, 2-furil methyl, 2-(methylthio) ethyl, They are 2-(methyl sulfinyl) ethyl and 2-(methyl sulfonyl) ethyl. R3, R3*, R⁴, R4*, R10, and R10* Are hydrogen, respectively, and R5 is 1Eq of hydrogen, C1-(C6)-alkyl, or the cation that can be permitted pharmacologically, R6 is oxygen, and R8 and R8* become independent mutually, respectively. It becomes

together with the atom which is hydrogen or has combined R9, R9*, and these, respectively. Form 1, 2, 3, and 4-tetrahydroisoquinoline or 2-azabicyclo octane frame, and R9 and R9* become independent mutually, respectively. Whether it defines as R2 and R2*, respectively Or the hydroxyl, Acetoxy, the 3rd butoxy methyl, 3-guanidino propyl, carbamoyl methyl, Carbamoyl ethyl, carboxymethyl, carboxy ethyl, mercaptomethyl, ethyl (1-mercaptop-1-methyl), aminomethyl, 2-aminoethyl, 3-aminopropyl, 4-amino butyl, N, and N-dimethylamino, N, N1 - G benzyloxycarbonyl guanidino propyl, 2-benzyloxy carbonylethyl, They are benzyloxy carbonylmethyl or 4-benzyl carbonylamino butyl. R11 and R11* They are hydrogen, the hydroxyl, or acetoxy independently mutual, respectively. 1 in the principal chain of the compound which this invention mentioned above, or two or more amide groups (-CONH-) may be permuted from -CH2NR14- or -CH(OH) CH2-. The compound and its salt which can be permitted physiologically of claims 1-4 whose R14 is hydrogen or methyl given [which] in a term.

[Claim 6] Q is the radical of Formula IIa and R1 and R1* become independent mutually, respectively. Hydrogen, carboxyl, C1-(C8)-alkyl sulfonyl, C1-(C8)-Monod, or a dihydroxy alkyl sulfonyl, Monod, G, or trihydroxy -(C1-C3)- Alkyl, C1-(C8)-alkoxy carbonyl, C6-(C10)-aryl-(C1-C4) alkoxy carbonyl, 9-fluorenyl methoxycarbonyl, C1-(C4)-alkanoloxo -(C1-C6)- Alkyl, 1, 2-diacetoxy ethyl, 1 and 2, 3-thoria SETOKISHI propyl, phenyl, triphenylmethyl, C6-(C10)-aryl-(C1-C4)-alkyl, and benzenesulphonyl -- [-- this] which may be permuted by a halogen, amino, C1-(C4)-alkyl, or methoxy depending on the case, a benzyl sulfonyl, - sulfinyl, or - thio -- [-- these] which may be permuted by a halogen, amino, C1-(C4)-alkyl, or methoxy depending on the case, Het-carbonyl or a Het-sulfonyl, Het -(C1-C4)- alkanoyl and Het-mercaptop-(C1-C3)-alkyl carbonyl [Het In each case Pyrrolyl, imidazolyl, pyridyl, pyrimidyl, They are pyrrolidyl, piperidyl, or morpholino. These radicals Methyl, One or two] which may be permuted by the same or different radical from the group which consists of amino and (C1-C4) - alkoxy carbonylamino, amino-(C3-C6)-cycloalkyl carbonyl, and C1-(C8)-alkanoyl -- [-- this] which is permuted by the hydroxyl and amino and may be permuted by phenyl or cyclohexyl depending on the case, Amino-permutation phenyl - or cyclohexyl which may be protected depending on the case -(C1-C6)- Alkyl, Amino, C1-(C4)-alkoxy carbonylamino, benzyloxycarbonylamino, A 1-deoxy HEKISO keto sill or a 1-deoxy PENTO keto sill, HEKISOSHIRU, or the sugar of which pen tosyl [association was done Are] which can be in a pyranose or a furanose gestalt, and R2 and R2* become independent mutually, respectively. Hydrogen, methyl, ethyl, isopropyl, n-propyl, n-butyl, Isobutyl, the 2nd butyl, pentyl, hexyl, cyclopentyl methyl, Cyclohexyl methyl, 4-methylcyclohexyl methyl, phenyl, Benzyl, 2-phenylethyl, 1-naphthyl methyl, 2-naphthyl methyl, 2-methylbenzyl, 3-methylbenzyl, 4-methylbenzyl, 2 and 4, 6-trimethyl benzyl, 4-tertiary butyl benzyl, 4-methoxybenzyl, 3, 4-dihydroxy benzyl, 3, 4-dimethoxy benzyl, 2-pyridyl methyl, 3-pyridyl methyl, They are 4-pyridyl methyl or 2-(4-pyridyl) ethyl. R3, R3*, R4, R4*, R10, and R10* are hydrogen, respectively, and are defined as R5 and R6 having defined it as claim 5, and R8 and R8* become independent mutually, respectively. It becomes together with the atom which is hydrogen or has combined R9, R9*, and these, respectively. Form 1, 2, 3, and 4-tetrahydroisoquinoline or 2-azabicyclo octane frame, and R9 and R9* become independent mutually, respectively. Are as having defined claim 5 as R9 and R9*, respectively, and R11 and R11* become independent mutually, respectively. They are hydrogen, the hydroxyl, or acetoxy. 1 in the principal chain of the above-mentioned compound of this invention or two or more amide groups (-CONH-) - The compound and its salt which can be permitted pharmacologically of claims 1-5 which may be permuted by CH2NH- or -CH(OH) CH2- given [which] in a term.

[Claim 7] * In each case, the radical and notation which it has and which reach and do not have * are the same. Q is the radical of Formula IIa and Y is oxygen. A E, F, or G among a formula IV[type Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Nva, Nle, Phe, It is Tyr, Asp, or Glu and is the radical of] whose n+o+p is 0 or 1. D is the radical of R1 or Formulas V or VI. R1 Hydrogen, C1-(C6)-alkyl sulfonyl, C6-(C10)-aryl -(C1-C2)- Alkyl, triphenylmethyl, C1-(C6)-alkoxy carbonyl, or (C6-C10) - aryl -(C1-C2)- It is alkoxy carbonyl. R2 is hydrogen, phenyl, or benzyl, and R3, R4, R8, R10, and R11 are hydrogen. R6 is oxygen. R9 Hydrogen, n-propyl, isopropyl, n-butyl, the 2nd butyl, isobutyl, benzyl, carboxymethyl, Carboxy ethyl, 1-naphthyl methyl, 2-naphthyl methyl, 2-(methylthio) ethyl, The compound and its salt which can be permitted physiologically of claims 1-6 which are 2-(methyl sulfinyl) ethyl, 2-(methyl sulfonyl) ethyl, Indore-2-ylmethyl, or Indore-3-ylmethyl given [which] in a term.

[Claim 8] * In each case, the radical and notation which it has and which reach and do not have * are the same. Q is the radical of Formula IIa and Y is oxygen. A E, F, or G among a formula IV[type They are Val, Phe, Ile, or Asp. And n+o+p It is the radical of] which is 0 or 1, and D is the radical of R1 or Formulas V or VI. R1 is hydrogen, C1-(C6)-alkyl sulfonyl, and phenyl. -(C1-C2)- Alkyl, Triphenylmethyl, C1-(C6)-alkoxy carbonyl, or phenyl -(C1-C2)- It is alkoxy carbonyl. R2 is hydrogen, phenyl, or ** NJIRU. R3, R4, R8, R10,

and R11 It is hydrogen and R5 is hydrogen or (C1-C4) - alkyl. R6 is oxygen. R9 Hydrogen, isopropyl, the 2nd butyl, The compound and its salt which can be permitted physiologically of claims 1-7 which are benzyl, carboxymethyl, 1-naphthyl methyl, 2-(methylthio) ethyl, or Indore-2-ylmethyl given [which] in a term.

[Claim 9] The process of the compound of the formula (I) of claims 1-8 which are made to carry out coupling of the fragmentation which has an end carboxyl group, or its reactant derivative to the corresponding fragmentation which has an isolation amino group, and remove the protective group introduced temporarily [in order to protect other functionality radicals if needed], and consist of changing the compound obtained by this approach if needed into that salt that can be permitted physiologically given [which] in a term.

[Claim 10] Use of the compound of the formula (I) of claims 1-8 as physic given [which] in a term.

[Claim 11] Use of the compound of the formula (I) of claims 1-8 as an inhibitor of a retrovirus protease given [which] in a term.

[Claim 12] Use of the compound of the formula (I) of claims 1-8 for the therapy of acquired immune deficiency syndrome given [which] in a term.

[Claim 13] The pharmacological constituent containing the compound of claims 1-8 given [which] in a term.

[Translation done.]

* NOTICES *

JPO and NCIPi are not responsible for any
damages caused by the use of this translation.

1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2. **** shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

DETAILED DESCRIPTION

[Detailed Description of the Invention]

[0001] This invention relates to the physic containing use of the process of the matter which checks an operation of a retrovirus protease, and this matter, and this matter, and this matter. " -- acquired immune deficiency syndrome -- " (AIDS) -- etiology ---like -- a cause -- being the so-called -- a human immunodeficiency virus (HIV) -- it is -- [-- F . -- Barre-Sinoussi -- etc. -- Science -- 220 -- (1983) -- 868 - 870 --; -- R . -- C . -- Gallo -- etc. -- Science -- 224 -- (1984) -- 500 - 502 --; -- R . -- C . -- Gallo -- and -- L . -- Montagnier -- Scient . -- Am . -- 259 -- (four) -- (1988) -- 40 - 48 --]. HIV is a retrovirus and is one sort of the group of a RESOCHI virus [Cell(s), such as M.A.Gonda, F.Wong-Staal and R.C.Gallo, Science, 227, and (1985) 173;Sonigo, 42, (1985), 369].

[0002] AIDS epidemia has actually spread in all countries to some extent. Current and about 160,000 case are reported to the World Health Organization (WHO) from 149 nations. WHO is calculating the number of cases of about 500,000, and the infection number of 5 million-10 million [see report [of J.M.Mann in the international congress of AIDS in Montreal on 4-June 9, 1989];, for example, C&EN, and June 26(1989) 7-16]. in many cases, the zidovudine (AZT) that whose it is used for the therapy of AIDS until now is the proved only matter can extend a patient's life -- although kicked -- a serious toxic side effect -- having -- **** -- and -- therefore, in many cases, it is forced interruption of a therapy. Furthermore, the susceptibility which decreased notably to AZT is shown, and the first HIV strain in which the risk of resistance is shown as a result is already discovered (please refer to the above-mentioned C&EN). Consequently, other means against a HIV therapy are demanded immediately.

[0003] HIV protein like the protein of other retroviruses The precursor gag long in early stages, It translates as pol and env polyprotein. [C.Dickson etc., RNA Viruses Tumor (it Weiss(es) editors:R. --) N. Teich, H.Varmus and J.Coffin, 2nd ed., revised, 513-648 pages, Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring It is processed by Harbor, NY], and the degree by proteolysis. Structural protein [p17(MA), p -- 24 -- (CA) -- - p -- seven -- (NC) -- and -- p -- six --] -- an enzyme -- [-- protease (PR) -- reverse transcriptase (RT) and iso TEGURAZE (IN)] and coat protein (gp -- 120 -- (SU) -- and -- gp -- 41 -- (TM) --] -- giving -- having -- [-- a nomenclature -- : -- J . -- Leis -- etc. -- J . -- Virol -- 62 -- (1988) (1808-1809) --]) It is surmised that cleavage of gag and pol polyprotein is performed by the protease by which the code was carried out in virus. The mutation of the range which carries out the code of the protease is led to non-infected virion (Proc(s)[, such as N.E.Kohl,].Natl.Acad.Sci.USA85, (1988), and [4686-4690]).

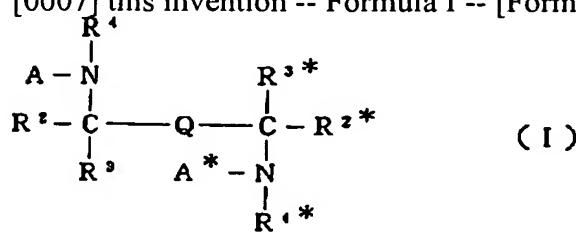
[0004] A HIV protease is [M.C.Graves [in / clearly / it consists of 99 amino acid, and / the location of 68-69, and 167-168] in which self-desorption is carried out by hydrolysis of two Phe-Pro association from pol polyprotein, J.J.Lim, E.P.Heimer and R.A.Kramer, Proc.Natl.Acad.Sci.USA 85 (1988), and 2449-2453.; J. Hansen, S. Billich, T. Schulze, S. SukrowおよびK. Nölling, EMBO J. 7

J.Virolog(ies), such as (1988) and 1785 - 1791;E.P.Lillehoj 62 (1988) 3053 - 3053;J.Schneider and S.B.H.Kent, Cell 54(1988) 363-368].

[0005] The inhibitor of few HIV proteases of a number to current is indicated by reference. The first typical thing is pepstatin A (I.Katoh, T.Yasunaga, Y.Ikawa and Y.Yosinaka, Nature, and [329 (1987), 654-656]) which has IC50 of about 0.5 millimols. and moderate - [S.Billich to which few numbers of other inhibitors which have good activity are reported J. Biol.Chem.34, (1988), 17905 - 17098;M.Moore, etc., Biochem.Biophys.Res.Comm., 159, (1989), 420 - 425;A.D.Richards, R.Roberts, B.M.Dunn, M.C.Graves and J.Kay, FEBS Lett., 247 (1989), 113-117].

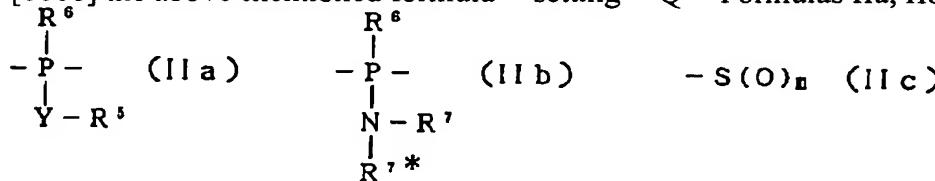
[0006] the high dose of Pepstatin A -- a biosynthesis -- setting -- formation of nucleoprotein p24 び逆転写酵素の活性度の減少を起こすことができる(K.v.d. Helm, L. Gürtler,

J. Eberle and F. Deinhardt, FEBS Lett., 247, (1989), 349-352]. The new compound of the class of structure which checks a HIV protease very effectively in an enzyme trial was found out.
 [0007] this invention -- Formula I -- [Formula 5]

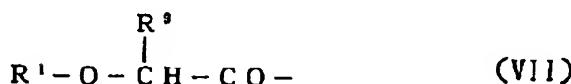
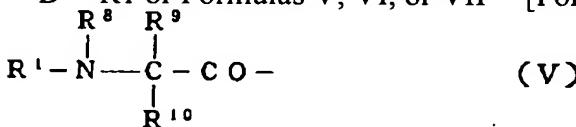


It is related with ***** and its salt which can be permitted physiologically.

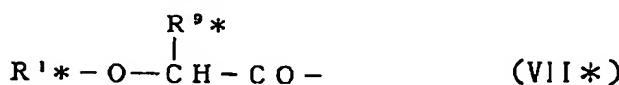
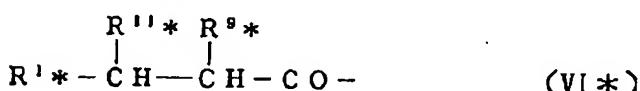
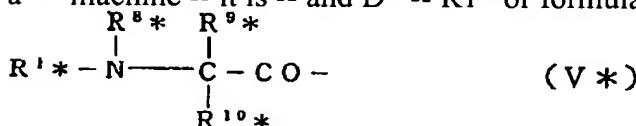
[0008] the above-mentioned formula -- setting -- Q -- Formulas IIa, IIb, or IIc -- [Formula 6]



It is a ** machine, and Y is oxygen or sulfur, and m is 0, 1, or 2. A Formula IVD-(E) n-(F) o-(G) p- It is the radical of IV and A* is the radical of formula IV*D*-(E*) n*-(F*) o*-(G*) p*- E, E*, F, F*, G, and G* respectively -- mutual -- becoming independent -- natural or non-natural amino acid, aza-amino acid, or imino acid -- it is -- n, n*, o, o*, p, and p* -- respectively -- mutual -- becoming independent -- 0 or 1 -- it is -- D -- R1 or Formulas V, VI, or VII -- [Formula 7]



a ** machine -- it is -- and D* -- R1* or formula V*, VI*, or VII* -- [Formula 8]



It is a ** machine and R1 and R1* become independent mutually, respectively. Hydrogen (a1), carboxyl, and C1-(C18)-alkyl [this alkyl Depending on the case, may be unsaturated in single or in duplex. Depending on and the case Mercapto, the hydroxyl, C1-(C7)-alkoxy ** carbamoyl, C1-(C8)-alkanoloxyl, carboxyl, C1-(C7)-alkoxy carbonyl, F, Cl, Br, I, amino, the amidino that may be permuted by 1, 2, or three C1-(C8)-alkyl groups depending on the case, Depending on the case, by 1 or two benzyloxycarbonyl radicals, or the guanidino which may be permuted by 1, 2, 3, or four C1-(C8)-alkyl groups, C1-(C7)-alkylamino, G (C1-C7)-alkylamino, C1-(C6)-alkoxycarbonylamino, C7-(C15)-ARUARUKOKISHI carbonyl, C7-(C15)-ARUARUKOKISHI carbonylamino, phenyl -(C1-C4)- Alkoxy ** 9-fluorenyl methoxycarbonylamino, C1-

(C6)-alkyl sulfonyl, C1-(C6)-alkyl sulfinyl, C1-(C6)-alkylthio, By the same or a different radical to three pieces which consist of hydronium KUSUAMINO, hydronium KUSUIMINO, sulfamoyl, sulfo, the carboxamide, the formyl, hydrazone, imino ** radicals CONR 12R13, or radicals of CONR12*R13* By the hydroxyl to six pieces with the phenyl to three pieces Or] which may be permuted by C1-(C8)-alkanoloxy to five pieces, 1 and two forks are 3 ring type (C3-C18)-cycloalkyl, and C3-(C18)-cycloalkyl. -(C1-C6)- a cycloalkyl part among an alkyl [type In each case depending on the case F, Cl, Br, I, carboxyl, C1- carbamoyl, carboxy methoxy, hydroxyl, and (C7)-alkoxy ** C1-(C7)-alkyl, C1-(C7)-alkyloxy carbonyl, Amino, C1-(C6)-alkylamino -(C1-C6)- Alkyl, G (C1-C6)-alkylamino -(C1-C6)- Alkyl, Amidino, hydronium KUSUAMINO, hydronium KUSUIMINO, hydrazone, imino ** Guanidino, C1-a (C6)- alkoxy sulfonyl, C1-(C6)-alkoxy sulfinyl, C1-(C6)-alkoxycarbonyl amino, C6-(C12)-aryl -(C1-C4)- Alkoxy carbonyl amino, One or two] which may be permuted by the same or different radical from the system which consists of C1-(C7)-alkylamino, G (C1-C7)-alkylamino, and trifluoromethyl, C6-(C14)-aryl, C6-(C14)-aryl -(C1-C6)- Alkyl or (C6-C14) aryl -(C3-C8)- In each case, an aryl part is set among a cycloalkyl [type. Depending on the case, they are F, Cl, Br, I, the hydroxyl, Monod, G, or trihydroxy. -(C1-C4)- Alkyl, Trifluoromethyl, the formyl, the carboxamide, Monod, or G (C1-C4)-alkylamino carbonyl, Nitroglycerine, C1-C1-(C7)-alkoxy **(C7)-alkyl, C1-(C7)-alkoxy carbonyl, amino, C1-(C7)-alkylamino, G (C1-C7) alkylamino, carboxyl, carboxy methoxy, Amino (C1-C7)-alkyl, C1-(C7)-alkylamino -(C1-C7)- Alkyl, G (C1-C7)-alkylamino -(C1-C7)- Alkyl, C1-(C7)-alkoxy carbonyl methoxy, carbamoyl, sulfamoyl, C1-a (C7)-alkoxy sulfonyl, C1-(C8)-alkyl sulfonyl, Sulfo -(C1-C8)- Alkyl, guanidino -(C1-C8)- 1 from the system which consists of alkyl and (C1-C6) - alkoxy carbonyl amino, 2, or three] that may be permuted by the same or different radical, Het, Het -(C1-C6)- Alkyl, Het-(C3-C8) cycloalkyl, Het -(C3-C8)- Cycloalkyl -(C1-C4)- Alkyl, Het -(C3-C8)- Cycloalkoxy -(C1-C4)- Alkyl, Het-thio -(C1-C6)- Alkyl, Het-thio -(C3-C8)- In each case, cycloalkyl and Het-thio-(C3-C8)-cycloalkyl-(C1-C4)-alkyl [Het are set. It is the radical of a part type ring system of 5 - 7 member, or the bicyclic ring system of 8 - 10 member, and this radical is benzo. - You may condense. You may be aromaticity and hydrogenation may be carried out partially or completely. 1, 2, 3, or four different radicals from the group which consists of N, O, S, NO, an SO, and SO2 as a different-species element may be contained. 1-6 hydroxyl may permute. Depending on and the case (a1) was defined to - (C6-C14) aryl -- as -- and (or) OKISO -- Monod -- or [that they are G,] by which the Tori permutation may be carried out, a radical NR 12R13, or NR12*R13*] -- or (a2) -- Formula VIII or VIII* R1 a-W (VIII) R1a*-W* (VIII*)

It is as having set R1a and R1a*, respectively (a1), and having given the definition as R1 and R1* among [type. And W or W* CO, -CS-, -O-CO-, -SO2-, -SO-, -S-, -NHSO2-, - NHCO -- CH -- (-- OH --) -- N -- (-- OH --) - or - CO-V - (the inside of a formula and V are peptides which have 1-10 amino acid) -- it is --] -- a radical -- it is -- or -- or R1 and R1* -- mutual -- becoming independent -- It becomes together with the atom which has combined R11, R11*, and them, respectively. [the saturation of 1 which may carry out owner Perilla frutescens (L.) Britton var. crispa (Thunb.) Decne. of the 5-12 ring members, and may contain one sulfur atom (this atom may oxidize to the sulfoxide or the sulfone depending on the case) except for carbon, or a 2 ring type, or] [whether the ring system of partial saturation is formed partially, and] Or (a3) aldotetrose, aldopentose which exist naturally, Aldohexose, ketopentose, ketohexose, a deoxy aldose, Are GURUKO furanosyl or a glucopyranosyl radical preferably, and R2 and R2* become independent mutually. the glycosyl group guided from an amino aldose, oligosaccharide, and these stereoisomers -- Or (a2) it becomes together with the atom which is as having set and having given the definition as R1 and R1*, respectively, or has combined R4, R4*, and these, respectively. (a1) It becomes together with the saturation of 1 which has 5-12 ring members, or a 2 ring type, or the atom which formed the ring system of partial saturation partially, or has combined R3, R3*, and these, respectively. The ring system of partial saturation is formed in the annular saturation or the partial target which has 3-12 ring members. R3 and R3* They are hydrogen or (C1-C3) - alkyl independently mutual, respectively. R4 and R4* They are hydrogen or (C1-C8) - alkyl independently mutual, respectively. R5 Hydrogen, C1-(C20)-alkyl, C2-(C20)-alkenyl, or alkynyl, C7-(C20)-arylated alkyl, C6-(C20)-aryl, Depending on the case, a C3-(C8)-cycloalkyl [this radical The hydroxyl, Alkoxy ** carboxyl, alkanoloxy, alkoxy carbonyl,] which may be permuted by radicals various from a system which consist of F, Cl, Br, I, amino, alkylamino, or dialkylamino, It is 1Eq or the phosphate prodrug of a cation which can be permitted pharmacologically. R6 They are oxygen or sulfur. R7 and R7* It becomes independent mutually, respectively. Hydrogen, C7-(C12)-alkyl, C2-(C20)-alkenyl, or alkynyl, C6-(C20)-aryl, and C7-(C20)-arylated alkyl -- [-- each of these radicals depending on the case The hydroxyl, alkoxy ** carboxyl, alkanoloxy, alkoxy carbonyl, The ring which is] which may be permuted by radicals various from a system which consist of F, Cl, Br, I, amino, alkylamino, and dialkylamino, or becomes one

clue and has 2-6 carbon atoms is formed. R8 -- R8* independently mutually whether they are hydrogen or (C1-C8) - alkyl, respectively R9* becomes independent mutually, respectively. or the saturation of 1 which becomes together with the atom which called R9, respectively and has combined R9* and these, and has 5-12 ring members, or a 2 ring type -- or -- partial -- the ring system of partial saturation -- forming -- R9 -- [whether it is as having set, respectively (a1) and having given the definition as R1 and R1* or they are the hydroxyl or (C1-C4) - alkanoloxyl, respectively, and] Or [the annular saturation which becomes together with the atom which has combined R10, R10*, and these, respectively, and has 3-12 ring members, or] [whether the ring system of partial saturation is formed partially, and] It becomes together with the atom which has combined R11, R11*, and these, respectively, and owner *Perilla frutescens* (L.) Britton var. *crispa* (Thunb.) Decne. of the 5-12 ring members is carried out. Or except for carbon moreover One sulfur atom (this by the case) Or the ring system (the ring system may be permuted by amino depending on the case) of partial saturation is formed partially. it oxidizes to a ** sulfoxide or a sulfone -- having -- **** -- the saturation of 1 which may contain one nitrogen atom or you may contain, or a 2 ring type -- R10 and R10* are hydrogen or (C1-C6) - alkyl independently mutual, respectively. R11 and R11* They are hydrogen, the hydroxyl, C1-(C4)-alkanoloxyl, or (C1-C8) - alkyl independently mutual, respectively. R12, R12*, R13, and R13* It becomes independent mutually, respectively. Hydrogen and a C1-(C8)-alkyl [this alkyl group Amino, C1-(C4)-alkylamino, G (C1-C4)-alkylamino,] which may be permuted by mercapto, carboxyl, the hydroxyl, or (C1-C4) - ARUKOKISHI, C3-(C7)-cycloalkyl, C1-(C4)-alkoxy carbonyl, C6-(C14)-aryl, and C6-(C14)-aryl-(C1-C4)-alkoxy carbonyl -- [-- each of these radicals R1 --] which may be permuted in the aryl part as indicated to R1* -- Het or Het -(C1-C4)- [whether it is alkyl [defined as having indicated Het to R1 and R1*], and] Or R12 and R13 or R12*, and R13* It becomes together with the nitrogen atom which has combined these. As other ring members other than carbon Or partial saturation or the ring system of aromaticity is formed partially. moreover, the saturation of a part type which may be permuted by - alkyl and it may contain 1 or two nitrogen atoms, one sulfur atom, or one oxygen atom (C1-C4), or a 2 ring type - - One piece or two amide groups or more in the principal chain of the above-mentioned compound of Formula I (-CONH-) - CH2NR14-, -CH2S-, -CH2O-, -OCH2-, - CH2CH2-, -CH=CH- (cis- ***** transformer), -COCH2-, -CH(OH) CH2-, -CH2SO-, -CH2SO2-, -COO-, -P(O) (OR15) CH2-, and -P (O) (OR15) NH - Or if there is nothing as if, the amide group (-NHCO-) of reversed polarity may permute and R14 and R15 are hydrogen or (C1-C4) - alkyl independently mutual, respectively.

[0009] If the nomenclature used in explanation of a specification is put in another way according to general operation-izing to amino acid, the amino group is in the left of each amino acid, and a carboxyl group is in the right of each amino acid. Corresponding explanation is applied also to aza-amino acid and imino acid.

[0010] The natural or non-natural amino acid which is chiral nature exists by D or L form voice. D-amino acid is desirable. The following examples can be given. It Aca(s) and Ach(es). Aad, Abu, and gamma -- Abu and ABz2 -- ABz and epsilon -- It Ala(s). Acp, Adpd, Ahb and Aib, betaAib, and Ala and beta -- delta Ala, Alg, All, Ama, Amt, Ape, Apm, Apr, Arg, Asn, Asp, Asu, Aze, Azi, Bai, Bph, Can, Cit, Cys2 (Cys), Cyta, Daad, Dab, Dadd, Dap, Dapm, Dasu, Djen, Dpa, Dtc, Fel, Gln, Glu, Gly, Guv, hAla, hArg, hCys, hGln, hGlu, His, hIle, hLeu, hLys, hMet, hPhe, hPro, hSer, hThr, hTrp, hTyr, Hyl, Hyp, 3Hyp, Ile, Ise, Iva and Kyn, Lant, Lcn, Leu, Lsg, Lys, betaLys, delta Lys, Met, Mim, Min, nArg, Nle, Nva, Oly, Orm, Pan, Pec, Pen, Phe, Phg, Pic, Pro, delta Pro, Pse, Pya, Pyr, Pza, Qin, Ros, Sar, Sec, Sem, Ser, Thi, betaThi, Thr, Thy, Thx, Tia, Tle, Tly, Trp, Trta, Tyr, Val, Na1, Tbg, Npg and Chg, Thia It Chemie(s) (Methods of Organic Chemistry). for example, Houben-Weyl and Methoden der organischen -- [] VolumeXV/2, Stuttgart,] refer to 1974. [1 and 2]

[0011] Aza-amino acid is the nature or the non-natural amino acid with which -CHR- of a core or a -CH2-unit was permuted from -NR- or -NH-. Generally imino acid means the nature or the non-natural amino acid with which the amino group was mono-permuted. The compound permuted by - (C1-C8) alkyl which may be permuted as especially mentioned above depending on the case can be raised about this point. Moreover, the heterocyclic compound from the following group is suitable.

Pyrrolidine-2-KARUPON acid;

Piperidine-2-carboxylic acid;

1, 2, 3, and 4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxylic acid;

Deca hydronium isoquinoline-3-carboxylic acid;

Octahydro Indore-2-carboxylic acid;

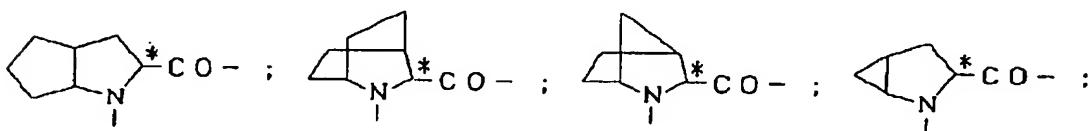
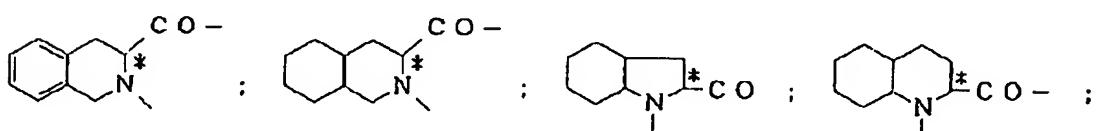
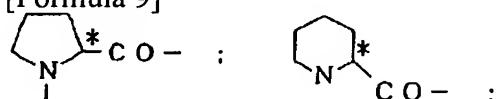
Deca hydronium quinoline-2-carboxylic acid;

Octahydro cyclo [PENTA b] pyrrole-2-carboxylic acid;

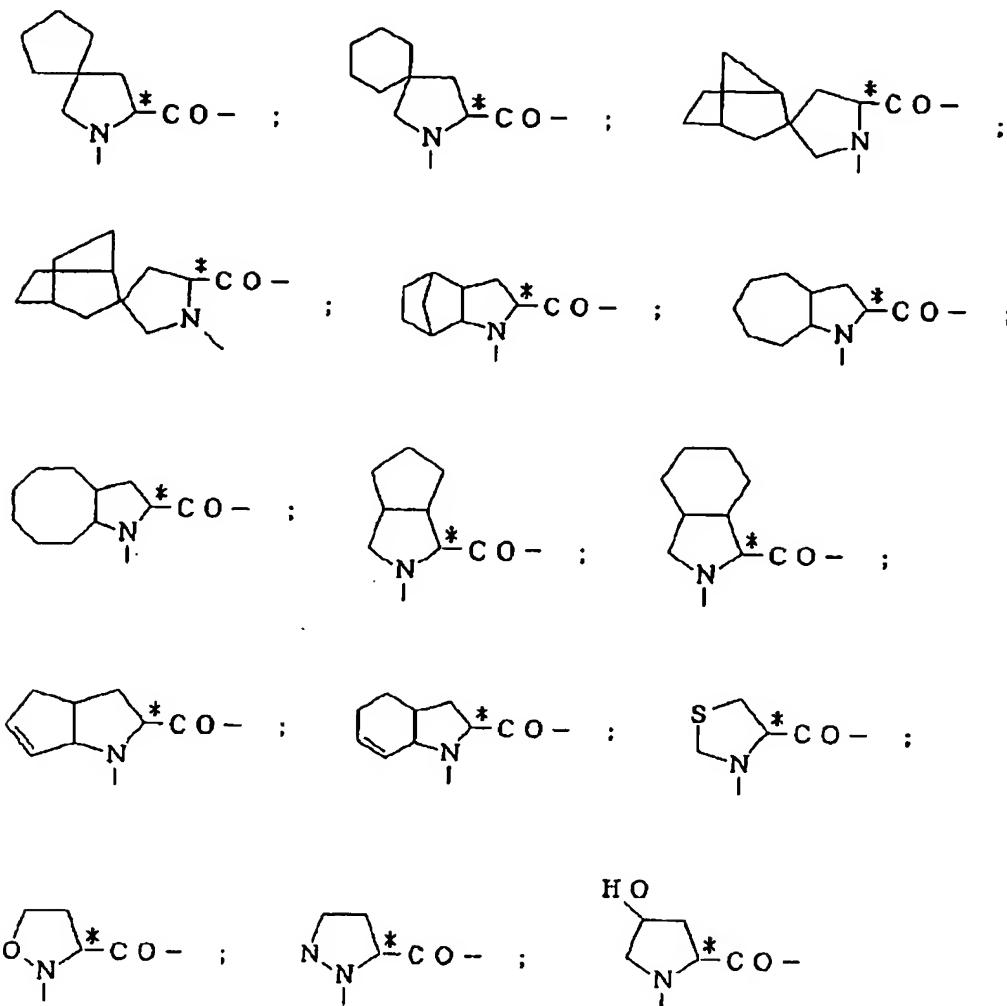
2-azabicyclo [2.2.2] octane-3-carboxylic acid;

2-azabicyclo [2.2.1] heptane-3-KARUPON acid;
 2-azabicyclo [3.1.0] hexane-3-carboxylic acid;
 2-azaspiro [4.4] nonane-3-carboxylic acid;
 2-azaspiro [4.5] Deccan-3-carboxylic acid;
 Spiro [(bicyclo [2.2.1]-heptane) a -2 and 3-pyrrolidine-5-carboxylic acid];
 Spiro [(bicyclo [2.2.2] octane) a -2 and 3-pyrrolidine-5-carboxylic acid];
 2-azatricyclo [4.3.0.16.9] Deccan-3-carboxylic acid;
 Deca hydronium cyclo [hepta-b] pyrrole-2-carboxylic acid;
 Deca hydronium cyclo [OKUTA b] pyrrole-2-carboxylic acid;
 Octahydro cyclo [PENTA c] pyrrole-2-carboxylic acid;
 Octahydro iso indole-1-carboxylic acid;
 2, 3, 3a, 4, 6a - [KISAHIDOROSHIKUROPENTA b] pyrrole-2-carboxylic acid;
 2, 3, 3a, 4, 5, 7a-hexahydro Indore-2-carboxylic acid;
 Tetrahydro thiazole-4-carboxylic acid;
 Iso KISAZO lysine-3-carboxylic acid;
 Pyrazolidine-3-carboxylic acid;
 Hydroxyproline-2-carboxylic acid; (these may all be permuted depending on the case)
 [0012]

[Formula 9]



[Formula 10]



[0013] The natural D- or L-mono-saccharide to which especially the glycosyl mentioned above exists in a microorganism, vegetation, an animal, or Homo sapiens, For example, RIBOZU (Rib), arabinose (Ara), a xylose (Xyl), Lixose (Lyx), allose (All), altrose (Alt), A glucose (Glc), a mannose (Man), growth (Gul), Idose (Ido), a galactose (Gal), a talose (Tal), Erythrose (Ery), threose (Thr), psicose (Psi), Fructose (Fru), a sorbose (Sor), a tagatose (Tag), Xylulose (Xyu), fucose (Fuc), rhamnose (Rha), ORIBOSU (Oli), OREOSU (Olo), MIKAROSU (Myc), Load SAMIN (RN), N-acetyl glucosamine (GlcNAc), N-acetyl galactosamine (GalNAc), N-acetyl mannosamine (ManNAc), or JISAKKARAIDO, For example, a maltose (Mal), a lactose (Lac), a cellobiose (Cel), GENCHI biose (Gen), N-acetyl lactosamine (LacNAc), CHITOBIOSU (Chit), beta-galactopyranosyl -(1-3)- N-acetyl galactosamine and beta-galactopyranosyl-(1-3)- or -(1-4)-N-acetyl glucosamines, and those synthetic derivatives, For example, 2-deoxy -, 2-amino -, 2-acetamide -, or 2-halogeno - It is preferably guided from BUROMO - and iodine-sugar.

[0014] The core of the chiral tea of the compound of a formula (I) has R or S or R, and S arrangement. Alkyl may be a straight chain-like or may be a branched chain-like. Corresponding explanation is applied also to the radical guided from it, for example, alkoxy ** alkylthio, alkylamino, dialkylamino, alkanoyl, and the aralkyl. Cycloalkyl is alkyl like 4-methylcyclohexyl [for example,] or 2, and 3-dimethyl cyclopentyl again. - The permuted radical is meant. If bicyclo alkyl or tricyclo alkyl is based on a case and it may contain the double bond asymmetrically distributed depending on the case, it means the non-aromaticity radical of the aliphatic series of the isocyclic-ring type which may be permuted by the aliphatic series side chain of a non-ring type. or [that this type of radical has condensed two pieces or three rings which are constituted] -- or spiro-association of is done and it has joined together with the ring carbon atom or the side-chain carbon atom. The examples of these radicals are bornyl one, norbornyl, PINANIRU, NORUPINANIRU, Kalla Nils, NORUKARANIRU, two JANIRU, adamanthyl, bicyclo [3.3.0] octyl, bicyclo [4.4.0] DESHIRU, bicyclo [1.1.0] butyl, and spiro [3.3] heptyl substituent.

[0015] When this annular radical has much substituent from one piece, these can be cis- ***** transformers about mutual. C6-(C14)-aryl are phenyl, naphthyl, biphenyl, or fluorenyl. Phenyl and

naphthyl are desirable. Corresponding explanation is applied also to the radical guided from it, for example, aryloxy, aroyl, the aralkyl, and ARUARUKOKISHI. The aralkyl means unsubstituted or permuted - (C6-C14) aryl group combined with - alkyl like benzyl, 1-, and 2-naphthyl methyl (C1-C6), although not limited.

[0016] The Het radical in the meaning of the definition mentioned above is the benzoof pyrrolyl, a furil, thienyl, imidazolyl, pyrazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, iso thiazolyl, tetra-ZORIRU, pyridyl, pyrazinyl one, pyrimidinyl, the indolyl, the iso indolyl, indazolyl, phthalazinyl, quinolyl, iso quinolyl, kino KISARINIRU, chnae-cortex ZORINIRU, SHINNORINIRU, beta-cull BORINIRU, or these radicals. - It is condensed cyclo PENTA -, cyclohexa -, or the cyclo hepta--condensation derivative. These heterocycle type machines are set on one nitrogen atom. Oxide, C1-(C7)-alkyl, For example, methyl or ethyl, phenyl -(C1-C4)- Alkyl, for example, benzyl -- and (or) a 1 or two or more carbon atoms top -- setting - (C1-C4) alkyl -- For example, methyl, phenyl, phenyl -(C1-C4)- Alkyl, for example, benzyl, C1-halogen, hydroxyl, and (C4)-alkoxy **, for example, methoxy, phenyl -(C1-C4)- Alkoxy **, for example, benzyloxy one, or OKISO may permute, and you may completely [partially or] be saturation. The example of such a radical 2- or 3-pyrrolyl, phenyl pyrrolyl, For example, 4 - Again 5-phenyl 2-pyrrolyl, 2-furil, 2-thienyl, 4-imidazolyl and methyl imidazolyl, for example, 1-methyl-2-, 4- or 5-imidazolyl, 1, 3-thiazole-2-IRU, 2-, 3- or 4-pyridyl, 2-, 3-, or 4-pyridyl 1-oxide, 2-pyrazinyl, 2-, 4- or 5-pyrimidinyl, 2-, 3-, or 5-indolyl, Permuted 2-indolyl, for example, 1-methyl -, 5-methyl -, 5-methoxy -, 5-benzyloxy -, 5-chloro - or 4, the 5-dimethyl-2-indolyl, 1-benzyl-2- or 3-indolyl, 4, 5 and 6, the 7-tetrahydro-2-indolyl, Cyclo [hepta-b]-5-pyrrolyl, 2-, 3-, or 4-quinolyl, 1-, 3-, or 4-iso quinolyl, 1-oxo-- They are 1, 2-dihydro-3-iso quinolyl, 2-kino KISARINIRU, 2-benzofuranyl, 2-benzoxazolyl, ** NZOCHIAZORIRU, [Benzoe] Indore-2-IRU, or beta-carboline-3-IRU.

[0017] The examples of the heterocycle type ring by which hydrogenation was completely carried out or hydrogenation was carried out partially are dihydropyridinyl pyrrolidinyl, for example, 2-, 3- or 4-N-methyl pyrrolidinyl, piperazinyl one, morpholino, thio morpholino, tetrahydro thienyl, and benzodioxo RANIRU.

[0018] A halogen is fluorine, chlorine, a bromine or iodine especially fluorine, or chlorine. Or it can use the salt of the compound of a formula (I) pharmacologically especially, it is a nontoxic salt. Alkali metal, alkaline earth metal, for example, Na, K, Mg, and calcium, or the organic amine that can be permitted physiologically, for example, triethylamine, and a tris (2-hydroxyethyl) amine are used for this type of salt, and it is formed with the compound of the formula (I) containing an acid radical, for example, carboxyl.

[0019] The compound of the formula (I) containing a basic group, for example, the amino group, or a guanidino radical forms the organic carboxylic acid or sulfonic acid, and salt like a hydrochloric acid, a sulfuric acid or an inorganic acid like phosphoric acid and an acetic acid, a citric acid, a benzoic acid, a maleic acid, boletic acid, a tartaric acid, and p-toluenesulfonic acid.

[0020] A phosphate prodrug is for example, H.Bundgaard. "Design of Prodrugs" Elsevier Amsterdam It is indicated by 1985 or 70 pages or less. The examples of such a prodrug gestalt are glyceryl ester, 1, 2-JI fatty-acid glyceryl triester, O-acyloxy alkyl ester, and 1-methyl-2-nitro ethyl ester. The desirable cations which can be permitted pharmacologically are sodium, a potassium, magnesium, aluminum, a lithium, ammonium, and triethyl ammonium.

[0021] In each case, the radical and notation with which the desirable compound of Formula I has * and which it does not reach and have are the same compound. Furthermore, Q of especially the desirable compound of Formula I is the radical of Formulas IIa or IIb. Y is oxygen or sulfur, are as A, A*, D, D*, n, n*, o, o*, p, and p* having mentioned above, and E, E*, F, F*, G, and G* becomes independent, respectively. Are natural or non-natural the alpha-amino acid or alpha-imino acid, and R1 and R1* become independent mutually, respectively. (a1) Hydrogen, carboxyl, and C1-(C12)-alkyl [this alkyl Depending on the case, may be unsaturated in single. Depending on and the case The hydroxyl, C1-(C4)-alkoxy ** carbamoyl, C1-(C8)-alkanoloxy, Carboxyl, C1-(C4)-alkoxy carbonyl, F, amino, C1-(C7)-alkylamino, G (C1-C7)-alkylamino, C1-(C6)-alkoxycarbonylamin, benzyloxycarbonyl, Benzyloxycarbonylamin, 9-fluorenyl methoxycarbonylamin, By the same or a different radical to two from the system which consists of C1-(C4)-alkyl sulfonyl, a radical CONR 12R13, or CONR12*R13* By the hydroxyl to six pieces with the phenyl to three pieces Or] which may be permuted by C1-(C8)-alkanoloxy to four pieces, 1 or 2 ring type (C3-C12)-cycloalkyl, C3-(C12)-cycloalkyl -(C1-C6)- an alkyl [cycloalkyl part In each case depending on the case F, carboxyl, the hydroxyl, C1-C1-(C7)-alkoxy **(C4)-alkyl, C1-(C4)-alkoxy carbonyl, Amino, C1-(C6)-alkoxycarbonylamin, benzyloxycarbonylamin, One or two] which may be permuted by the same or different radical from the system which consists of C1-(C4)-alkylamino, and G (C1-C4)-alkylamino, C6-(C10)-aryl, C6-(C10)-aryl -(C1-C6)- an alkyl [aryl part In each case depending on the case F, Cl, Br, the hydroxyl, Hydroxy -(C1-C4)- Alkyl, the carboxamide, Monod, or G (C1-C4)-alkylamino carbonyl, C1-C1-

(C4)-alkoxy **(C4)-alkyl, C1-(C4)-alkoxy carbonyl, Amino, C1-(C4)-alkylamino, G (C1-C4)-alkylamino, 1 from the system which consists of carboxyl, carbamoyl, and C1-(C4)-alkoxycarbonylamino, 2, or three] that may be permuted by the same or different radical, Het, Het -(C1-C6)- Alkyl, Het -(C5-C6)- Cycloalkyl, Het-thio-(C1-C4)- alkyl and Het-thio-(C5-C6)-cycloalkyl [Het -- each case -- setting -- a part type of 5 - 6 member, or the bicyclic ring system (or hydrogenation may be carried out completely this -- the thing of aromatic series -- it is -- partial -- hydrogenation --) of 8 - 10 member 1, 2, 3, or four different radicals from the group which consists of N, O, S, NO, an SO, and SO2 as a different-species element may be contained. one - four -- a piece -- the hydroxyl -- permuting -- having -- **** -- and -- a case -- (-- a -- one --) -- setting - (C6-C10) -- aryl -- receiving -- having given the definition -- as -- Monod -- or -- G -- a permutation -- carrying out -- having -- **** -- a radical -- it is --] -- or -- a radical -- NR -- 12 -- R -- 13 -- or -- NR -- 12 -- * -- R -- 13 -- * -- it is -- or -- or (a2) -- Formula VIII or VIII* R1 a-W (VIII) R1a*-W* (VIII*) It is as R1a and R1a* having set, respectively (a1), and having given the definition as R1 and R1* among [type. W and W*, respectively -CO-, - O-CO -- SO -- two -- SO -- S -- NHCO - or - CH -- (-- OH --) - it is --] -- a radical -- it is -- or -- or R1 and R1* -- mutual -- becoming independent -- It becomes together with the atom which has combined R11, R11*, and these, respectively, and owner Perilla frutescens (L.) Britton var. crispa (Thunb.) Decne. of the 5-8 ring members is carried out. Except for carbon Moreover, [the saturation of a part type which may contain one sulfur atom (this may oxidize to the sulfoxide or the sulfone depending on the case), or] [whether **** of partial saturation is formed partially, and] or (a3) -- Are the glycosyl group which was mentioned above and R2 and R2* become independent mutually, respectively. (b1) Hydrogen, carboxyl, and C1-(C10)-alkyl [this alkyl Depending on the case, may be unsaturated in single or in duplex. Depending on the case The hydroxyl, C1-C1-(C7)-alkoxy **(C7)-alkylthio, C1-(C7)-alkyl sulfinyl, C1-(C7)-alkyl sulfonyl, C1-(C7)-alkanolxy, Carboxyl, C1-(C7)-alkoxy carbonyl, Cl, Br, Amino, amidino, guanidino, N, and N' G (benzyloxycarbonyl)-guanidino, Carbamoyl, C7-(C15)-ARUARUKOKISHI carbonyl, C1-(C5)-alkoxycarbonylamino, the same or a different radical to three from the system which consists of C7-(C15)-ARUARUKOKISHI carbonylamino, or 9-fluorenyl methoxycarbonylamino may permute --] -- C3-(C12)-cycloalkyl, C3-(C12)-cycloalkyl -(C1-C3)- Alkyl, C6-(C14)-aryl, C6-(C14)-aryl -(C1-C3)- an alkyl [aryl part In each case depending on the case F, Cl, Br, I, the hydroxyl, C1-C1-(C7)-alkoxy **(C7)-alkyl, C1-(C7)-alkoxy carbonyl, 1 from the system which consists of amino and trifluoromethyl, 2, or three] which may be permuted by the same or different radical and Het-(C1-C6)-alkyl [Het(s) It has at least one carbon atom, 1-4 nitrogen atoms, 1-2 sulfur atoms, and (or) 1-2 oxygen atoms as a ring member. and depending on the case, it mentioned above to the aryl part -- as -- Monod -- or the JI permutation may be carried out -- Pass and [whether it is] by which hydrogenation may be carried out partially or completely depending on the case of a part type of 5- or 6-member, or the 2 ring type of 9 - 10-member and which is the radical of a terrorism aromatic compound, and] or (b2) -- -- the atom which called R4, respectively and has combined R4* and these -- together -- becoming -- a pyrrolidine or a piperidine (these each) moreover, cyclopentyl, cyclohexyl, or phenyl -- condensing -- **** -- whether it forms Or become together with the atom which has combined R3, R3*, and these, respectively, form the ring system of partial saturation in the annular saturation or the partial target which has 3-8 ring members, and R3 and R3* become independent mutually, respectively. Are hydrogen, methyl, or ethyl and R4 and R4* become independent mutually, respectively. They are hydrogen, and C1-(C4)-alkyl. R5 Hydrogen, C1-(C6)-alkyl, C2-(C6)-alkenyl or alkynyl, C7-(C20)-arylated alkyl, 1Eq of C6-(C10)-aryl, and the cation that can be permitted pharmacologically, They are glyceryl ester, 1, 2-JI fatty-acid glyceryl triester, O-acyloxy alkyl ester, or 1-methyl-2-nitro ethyl ester. R6 is oxygen or sulfur, are as R7 having mentioned above, and R8 and R8* become independent mutually, respectively. It becomes together with the atom which are hydrogen, and C1-(C8)-alkyl, or has combined R9, R9*, and these, respectively. A pyrrolidine or a piperidine (these each) further -- cyclopentyl, cyclohexyl, or phenyl -- it can condense -- forming -- R9* becomes independent mutually, respectively. R9 -- It becomes together with the atom which is as having defined (b1) as R2 and R2*, respectively, is - alkanolxy, or has combined R10, R10*, and these, respectively. It becomes together with the annular saturation which has 5-12 ring members, or the atom which formed the ring system of partial saturation partially, or has combined R11, R11*, and these, respectively. Owner Perilla frutescens (L.) Britton var. crispa (Thunb.) Decne. of the 5-12 ring members is carried out, and it is one sulfur atom (this) besides carbon again. Or form the ring system of partial saturation partially and R10 and R10* become independent mutually, respectively. depending on the case, it oxidizes to a sulfoxide or a sulfone -- having -- **** -- the saturation of 1 which may be contained, or a 2 ring type -- Are hydrogen or (C1-C4) - alkyl, and R11 and R11* become independent mutually, respectively. Are hydrogen, the hydroxyl, C1-(C4)-alkanolxy, or (C1-C4) - alkyl, and R12, R12*, R13, and

R13* become independent mutually, respectively. hydrogen, and C1-(C8)-alkyl -- [-- this -- amino and alkylamino (C1-C4) --] which may be permuted by G (C1-C4) alkylamino, carboxyl, the hydroxyl, or (C1-C4) - ARUKOKISHI, C1-(C4)-alkoxy carbonyl, and C6-(C10)-aryl -- [-- this] which may be permuted as indicated to R1 and R1*, C6-(C10)-aryl -(C1-C4)- alkoxy carbonyl, Het, or Het-(C1-C4)-alkyl [Het] defined as having indicated to R1 and R1* -- it is -- 1 in the principal chain of the above-mentioned compound of Formula I, or two amide groups or more (-CONH-) -CH2NR14- and - CH2O-, -OCH2-, -CH2CH2-, -COCH2-, and -CH(OH) CH2 the radical which consists of -COO- or -- otherwise, the amide group (-NHCO-) of reversed polarity may permute and they are the compound whose R14 is hydrogen or (C1-C4) - alkyl, and its salt which can be permitted physiologically.

[0022] Q is the radical of Formulas IIa or IIb, especially the desirable compound of Formula I is as Y, A, A*, D, D*, n, n*, o, and o* having mentioned above, p and p* is 1, and R1 and R1* become independent mutually, respectively. Hydrogen, carboxyl, C1-(C10)-alkyl, C3-(C8)-cycloalkyl, C3-(C8)-cycloalkyl-(C1-C10)-alkyl and phenyl-(C1-C8)-alkyl -- [-- this], triphenyl which may be permuted as mentioned above in the phenyl part -(C1-C4)- Alkyl, Monod taken care of depending on the case, or G amino -(C1-C10)- Alkyl, Or amino [-(C1-C4)- Alkyl,] -(C6-C10)- Aryl -(C1-C4)- Alkyl or amino -(C3-C10)- Cycloalkyl For example, 2-amino-3-phenylpropyl, Monod, G, a tree, Tetrapod -, PENTA -, or hexa hydroxy -(C1-C10)- Alkyl or alkanoyl, C1-(C4)-alkoxy -(C1-C10)- Alkyl, C1-(C4)-alkoxy carbonyl -(C1-C10)- Alkyl, C1-(C8)-alkyl sulfonyl, C1-(C8)-alkyl sulfinyl, Monod, G, trihydroxy -(C1-C8)- Alkyl sulfonyl, Monod, G, trihydroxy -(C1-C8)- Alkyl sulfinyl, Monod, G, a tree, or tetrapod -(C1-C8)- Alkanolxy (C1-C10)-alkyl, C1-(C4)-alkanoyl, amino protected depending on the case -(C1-C11)- Alkanoyl, G (C1-C7)-alkylamino -(C2-C11)- Alkanoyl, C3-(C9)-cycloalkyl carbonyl, - (C3-C9) cycloalkyl carbonyl by which the amino permutation was carried out, Amino - Permuted - (C3-C9) cycloalkyl sulfonyl, C6-(C10)-aryl -(C2-C11)- Alkanoyl, benzoyl, a benzyl sulfonyl or (C6-C10) - aryl-(C1-C4)-alkyl carbonyl, and - sulfonyl -- [-- these each depending on the case, amino, a halogen, C1-(C7)-alkyl, and C1-(C7)-alkoxy **** may be permuted by C1-(C7)-alkoxy carbonyl --] -- C1-(C10)-alkoxy carbonyl, permuted - (C1-C10) alkoxy carbonyl, For example, 2-(trimethylsilyl) ethoxycarbonyl, 2 and 2, 2-TORIKURORO ethoxycarbonyl or 1, and 1-dimethyl - 2, 2, and 2-TORIKURORO ethoxycarbonyl, C6-(C14)-aryl (C1-C6)-alkoxy carbonyl, C6-(C10)-aryl -(C1-C8)- Alkyl, cycloalkyl (C3-C10) -(C1-C8)- Alkyl, or (C1-C10) - alkyl -- [-- these each] permuted by the amino and the hydroxyl which were protected depending on the case, For example, 2-amino-1-hydroxy-4-methyl pentyl, 9-fluorenyl methoxycarbonyl, Keto HEKISOSHIRU, keto pen tosyl, a deoxy HEKISO keto sill, a deoxy PENTO keto sill, ARUDOHEKISOSHIRU, ARUDO pen tosyl, deoxy HEKISOARUDOSHIRU, Deoxy pen tor RUDOSHIRU, 2-amino-2-deoxy HEKISOSHIRU, 2-acetamide-2-deoxy HEKISOSHIRU, lactosyl, or a malto sill [it can be united sugar in a pyranose or a furanose gestalt], Het -(C1-C6)- Alkyl, Het-carbonyl, or a sulfonyl, Het -(C1-C6)- Alkyl carbonyl or - sulfonyl, Het-mercaptop -(C1-C6)- alkyl carbonyl or - sulfonyl [Het In each case A furil, thienyl, pyrrolyl, imidazolyl, Isoxazolyl, thiazolyl, pyrazolyl, thoria ZORIRU, pyridyl, Pyrimidyl, pyrazinyl one, pilus DAJINIRU, thoriadinyl, pyrrolidyl, Piperidyl, piperazinyl one, morpholino, thio morpholino, a tetrahydro furil, tetrahydro pyrrol, tetrahydro thienyl, the indolyl, quinolyl, and iso quinolyl -- [-- again These C1-C1-(C4)-alkyl, and (C4)-alkoxy ** C1-(C4)-alkoxy carbonyl, C1-(C4)-alkoxycarbonylamino, It is 1 or two] from the group which consists of the hydroxyl, amino, Monod or G (C1-C4)-alkylamino, and oxide which may be permuted by the same or different radical. R2 and R2* -- respectively -- mutual -- becoming independent -- hydrogen, carboxyl, and C1-(C8)-alkyl -- [-- this Depending on the case, the hydroxyl, C1-C1-(C4)-alkoxy **(C4)-alkylthio, C1-(C4)-alkyl sulfinyl, C1-(C4)-alkyl sulfonyl, C1-(C4)-alkanolxy, carboxyl, C1-(C4)-alkoxy carbonyl, Amino, amidino, guanidino, N, and N'-G (benzyloxycarbonyl)-guanidino, Carbamoyl, C6-(C10)-aryl -(C1-C3)- Alkoxy carbonyl, the same or a different radical to two from the system which consists of C1-(C5)-alkoxycarbonylamino, and C6-(C10)-aryl-(C1-C3)-alkoxycarbonylamino may permute --] -- C8-(C10)-cycloalkyl, C3-(C10)-cycloalkyl -(C1-C3)- Alkyl, C6-(C10)-aryl -(C6-C10)- Aryl -(C1-C3)- an alkyl [aryl part In each case depending on the case F, Cl, Br, the hydroxyl, 1 from the system which consists of C1-C1-(C4)-alkoxy **(C4)-alkyl, C1-(C4)-alkoxy carbonyl, and amino, 2, or three] that may be permuted by the same or different radical, Or Het-(C1-C4)-alkyl [Het is R1 and R1. * Are defined as receiving, or are] which is a furil, pyrazolyl, benzothienyl, the indolyl, or thienyl, and R3 and R3* become independent mutually, respectively. Are hydrogen or methyl and R4 and R4* become independent mutually, respectively. Are hydrogen or methyl, R5, R6, and R7 are as having mentioned above, and R8 and R8* become independent mutually, respectively. It becomes together with the atom which is hydrogen, methyl, ethyl, or n-propyl, or has combined R9, R9*, and these, respectively. Form 1, 2, 3, and 4-tetrahydroisoquinoline or 2-azabicyclo octane frame, and R9 and R9* become independent mutually,

respectively. It is defined as receiving R2 and R2*, or (C1-C8) becomes together with the atom which is - alkanoloxy or has combined R10, R10*, and these, respectively. Form the annular ring system which has 5-7 ring members, or become together with R11 and R11*, respectively, and a thio chroman system [the sulfur atom may oxidize to the sulfone depending on the case] is formed. R10 and R10* are hydrogen or methyl independently mutual, respectively. 1 in the principal chain of the above-mentioned compound of Formula I or two or more amide groups (-CONH-) may be permuted as mentioned above, R11 and R11* are as having mentioned above, and R14 is the compound which is hydrogen or methyl, and its salt which can be permitted physiologically.

[0023] Q of further especially the desirable compound of Formula I is the radical of Formula IIa, and R1 and R1* become independent mutually, respectively. Hydrogen, carboxyl, and C1-(C8)-alkyl sulfonyl, for example, a methyl sulfonyl, A tertiary butyl sulfonyl or an isopropyl sulfonyl, C1-(C8)-alkyl sulfinyl, C1-(C8)-Monod, G, or a trihydroxy alkyl sulfonyl, For example, 2-hydroxyethyl sulfonyl or 2-hydroxypropyl sulfonyl, Hydroxy -(C1-C10)- Alkanoyl, for example, a 2-hydroxy propionyl, A 3-hydroxy propionyl, the 3-hydroxy butyryl, or 2-hydroxy-3-methylbutyl, Monod, G, tree, or tetrapod-hydroxy -(C1-C4)- Alkyl, For example, 1, 2, 3-trihydroxy propyl, 1, and 2-dihydroxyethyl or hydroxymethyl, C1-(C8)-alkanoloxy -(C1-C10)- Alkyl, For example, acetoxy methyl, 1, 2-diacetoxy ethyl 1 and 2, 3-thoria SETOKISHI propyl, C1-(C11)-alkanoyl, for example, n-decanoyl, the formyl, Acetyl, a propionyl, pivaloyl, iso valeryl, or isobutyryl, Amino -(C1-C11)- Alkanoyl -3, for example, 3-amino, 3-dimethyl propionyl, 4-amino butyryl, 5-amino PENTA noil, 6-amino hexa noil, N -(C1-C4)- Alkoxycarbonylamino -(C1-C8)- Alkyl, For example, 3rd 4-N-butoxy-carbonylamino butyryl, the 5-N-3rd butoxycarbonylamino PENTA noil, The 6-N-3rd butoxycarbonylamino hexa noil, G (C1-C7)-alkylamino -(C2-C11)- Alkanoyl, For example, dimethylamino acetyl, C6-(C9)-cycloalkyl carbonyl, For example, cyclo propylcarbonyl, cyclo butyl carbonyl, cyclopentyl carbonyl, or cyclohexyl carbonyl, Amino -(C3-C8)- Cycloalkyl carbonyl, for example, 2-amino cyclo propylcarbonyl, 3-amino cyclo butyl carbonyl, 3-amino cyclopentyl carbonyl, 4-amino cyclohexyl carbonyl, amino -(C3-C8)- Cycloalkyl sulfonyl, For example, 3-amino cyclopentyl sulfonyl, 4-amino cyclohexyl sulfonyl, Phenyl, triphenyl -(C1-C2)- Alkyl, for example, triphenylmethyl, 2-triphenyl ethyl, C6-(C10)-aryl -(C1-C4)- Alkyl, For example, benzyl, 2-phenylethyl or 1-naphthyl methyl, C6-(C10)-aryl -(C2-C11)- Alkanoyl, for example, phenylacetyl, phenyl propanoyl or the phenyl butanoyl, benzoyl, or benzenesulphonyl -- [-- these each depending on the case, a halogen, amino, C1-(C7)-alkyl, and C1-(C7)-alkoxy **** may be permuted by C1-(C7)-alkoxy carbonyl --] -- For example, 4-chloro benzoyl, 4-methyl benzoyl, 2-methoxycarbonyl benzoyl, 4-methoxy benzoyl, benzenesulphonyl, 4-methylphenyl sulfonyl, a benzyl sulfonyl, benzyl sulfinyl, or benzyl thio -- [-- these each a case -- a halogen -- amino -- (-- C -- one - C -- seven --) - alkyl -- (-- C -- one - C -- seven --) - alkoxy one -- **** -- (-- C -- one - C -- seven --) - alkoxy one -- carbonyl -- permuting -- having -- **** --] -- for example, -- four - chloro -- benzyl -- a sulfonyl -- benzyl sulfinyl, 4-chloro benzyl thio, amino, C1-(C4)-alkoxycarbonylamino, and C1-(C12)-alkanoyl -- [-- this], for example, 2-amino-1-hydroxy-4-methyl pentyl, which is permuted by the hydroxyl and amino and may be permuted by phenyl or cyclohexyl depending on the case, The amino-permutation (C6-C10) aryl which may be protected depending on the case, or (C3-C10) - cycloalkyl -(C1-C4)- Alkyl or (C1-C8) - alkyl, For example, 2-amino-3-phenylpropyl or N-3rd butoxycarbonyl-2-amino-3-phenylpropyl, C1-(C10)-alkoxy carbonyl, for example, methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, iso butoxycarbonyl, or the 3rd butoxycarbonyl, Permuted - (C1-C10) alkoxy carbonyl, for example, 2-(trimethylsilyl) ethoxycarbonyl, 2, 2, and 2-TORIKURORO ethoxycarbonyl, 1, and 1-dimethyl - 2, 2, and 2-TORIKURORO ethoxycarbonyl, C6-(C14)-aryl -(C1-C6)- Alkoxy carbonyl, For example, benzyloxycarbonyl, 1-, or 2-naphthyl methoxycarbonyl, Or 9-fluorenyl methoxycarbonyl, a 1-deoxy HEKISO keto sill, Or a 1-deoxy PENTO keto sill, for example, 1-deoxy cell toss-1-IRU, 1-deoxy SORUBOSU-1-IRU or 1-deoxy rib loss-1-IRU, HEKISOSHIRU or pen tosyl, for example, MANNOSHIRU, glucosyl, or the galactosyl, A xylo sill, the ribosyl or an arabino sill, 6-deoxy HEKISOSHIRU, For example, rhamnosyl, a fucosyl or deoxy glucosyl, aminosugar residue, For example, 2-amino-2-deoxy glucosyl, 2-acetamide-2-deoxy glucosyl, The 2-amino-2-deoxy galactosyl or the 2-acetamide-2-deoxy galactosyl, Lactosyl and a malto sill [united sugar can be in a pyranose or a furanose gestalt], Het-carbonyl or a Het-sulfonyl, for example, piperidino-4-carbonyl, Morpholino-4-carbonyl, pyrrolyl-2-carbonyl, pyridyl-3-carbonyl, 4-3rd butoxycarbonylamino-1-piperidyl carbonyl, 4-amino-1-PIBERIJIRU carbonyl, a 4-3rd butoxycarbonylamino-1-piperidyl sulfonyl, a 4-amino-1-piperidyl sulfonyl, Het - (C1-C6) - alkyl, for example, 2-pyridyl, -(C1-C6)- Alkyl, 3-pyridyl -(C1-C6)- Alkyl, 4-pyridyl -(C1-C6)- Alkyl, Het -(C1-C6)- Alkanoyl, For example, 2-pyridyl -(C1-C6)- Alkanoyl, 3-pyridyl -(C1-C6)- Alkanoyl, 4-pyridyl -(C1-C6)- Alkanoyl, Het-mercaptopo -(C1-C3)- alkyl carbonyl, for example, 2-pyridylthio acetyl, and [Het In each case Pyrrolyl, imidazolyl, pyridyl, pyrimidyl, They are

pyrrolidyl, piperidyl, or morpholino. These C1-(C4)-alkyl, C1-(C4)-alkoxy carbonyl, C1-(C4)-alkoxycarbonylamino, Are ** [from the group which consists of the hydroxyl, amino, Monod, or G (C1-C4)-alkylamino / 1 and two **] which may be permuted by the same or different radical, and R2 and R2* become independent, respectively. Hydrogen, carboxyl, methyl, ethyl, isopropyl, n-propyl, n-butyl, isobutyl, the 2nd butyl, pentyl, hexyl, cyclohexyl, Cyclopentyl methyl, cyclohexyl methyl, cycloheptyl methyl, 4-methylcyclohexyl methyl, 1-deca hydronalium naphthyl methyl, 2-deca hydronalium naphthyl methyl, phenyl, benzyl, 2-phenylethyl, 1-naphthyl methyl, 2-naphthyl methyl, 2-methylbenzyl, 3-methylbenzyl, 4-methyl ** NJIRU, 2 and 4, 6-trimethyl benzyl, 4-tertiary butyl benzyl, 3rd 4-butoxy ** NJIRU, 4-hydroxybenzyl, 4-methoxybenzyl, 2, 4-dimethoxy benzyl, 3, 4-dihydroxy benzyl, 3, 4-dimethoxy benzyl, Methyl, 4-chloro benzyl, hydroxymethyl, (Benzodioxolane-4-IRU) 1-hydroxyethyl, 2-pyridyl methyl, 3-pyridyl methyl, 4-pyridyl methyl, 2-(4-pyridyl) ethyl, 2-thienyl methyl, 3-thienyl methyl, 2-(2-thienyl) ethyl, 2-(3-thienyl) ethyl, Indore-2-ylmethyl, Indore-3-ylmethyl, methyl (1-methyl imidazole-4-IRU), Imidazole-4-ylmethyl, imidazole-1-ylmethyl, 2-thiazolyl methyl, 3-pyrazolyl methyl, 4-pyrimidyl methyl, the 2-[PENZO b] thienyl methyl, The 3-[PENZO b] thienyl methyl, 2-furil methyl, 2-(methylthio) ethyl, They are 2-(methyl sulfinyl) ethyl and 2-(methyl sulfonyl) ethyl. R3, R3*, R4, R4*, R10, and R10* are hydrogen, respectively. Are 1Eq of R5, hydrogen, C1-(C6)-alkyl, or the cation that can be permitted pharmacologically, R6 is oxygen, and R8 and R8* become independent mutually, respectively. It becomes together with the atom which is hydrogen or has combined R9, R9*, and these, respectively. 1, 2, 3, and 4-tetrahydroisoquinoline or 2-azabicyclo octane frame is formed. R9 and R9* become independent mutually, respectively. Whether it defines as R2 and R2*, respectively Or the hydroxyl, Acetoxy, the 3rd butoxy methyl, 3-guanidino propyl, carbamoyl methyl, Carbamoyl ethyl, carboxymethyl, carboxy ethyl, mercaptomethyl, Ethyl, aminomethyl, 2-aminoethyl, (1-mercaptop-1-methyl) 3-aminopropyl, 4-amino butyl, N, and N-dimethylamino, N and N'-G (benzyloxycarbonyl) guanidino propyl, They are 2-benzyloxy carbonylethyl, benzyloxy carbonylmethyl, or 4-benzyl carbonylamino butyl. R11 and R11* 1 in the principal chain of the compound which is hydrogen, the hydroxyl, or acetoxy and this invention mentioned above independently mutually, respectively, or two or more amide groups (-CONH-) - You may permute from CH2NR14- or -CH(OH) CH2-, and R14 is the compound which is hydrogen or methyl, and the salt which can be permitted physiologically.

[0024] Q of very especially the desirable compound of this invention is the radical of Formula IIa, and R1 and R1* become independent mutually, respectively. Hydrogen, carboxyl, and C1-(C8)-alkyl sulfonyl, for example, a methyl sulfonyl, A tertiary butyl sulfonyl or an isopropyl sulfonyl, C1-(C8)-monochrome, or a dihydroxy alkyl sulfonyl, For example, 2-hydroxyethyl sulfonyl or 2-hydroxypropyl sulfonyl, Monod, G, or trihydroxy -(C1-C3)- Alkyl, 1 and 2, 3-trihydroxy propyl, [for example,] 1 and 2-dihydroxyethyl or hydroxymethyl, C1-(C8)-alkoxy carbonyl, For example, methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, iso butoxycarbonyl, or the 3rd butoxycarbonyl, C6-(C10)-aryl -(C1-C4)- Alkoxy carbonyl, For example, benzyloxycarbonyl, 1-, or 2-naphthyl methoxycarbonyl, 9-fluorenyl methoxycarbonyl, C1-(C4)-alkanoloxo -(C1-C6)- Alkyl, For example, acetoxy methyl, 1, 2-diacetoxy ethyl, 1 and 2, 3-thoria SETOKISHI propyl, phenyl, triphenylmethyl, C6-(C10)-aryl-(C1-C4)-alkyl, for example, benzyl, and benzenesulphonyl -- [-- this] which may be permuted by a halogen, amino, C1-(C4)-alkyl, or methoxy depending on the case, for example, benzenesulphonyl, 4-methylphenyl sulfonyl, a benzyl sulfonyl, - sulfinyl, or - thio -- [-- these] which may be permuted by a halogen, amino, C1-(C4)-alkyl, or methoxy depending on the case, For example, 4-chloro benzyl sulfonyl, benzyl sulfinyl, or 4-chloro benzyl thio, Het-carbonyl or a Het-sulfonyl, for example, 4-3rd butoxycarbonylamino-1-piperidyl carbonyl, 4-amino-1-piperidyl carbonyl, a 4-3rd butoxycarbonylamino-1-piperidyl sulfonyl, A 4-amino-1-piperidyl sulfonyl, Het -(C1-C4)- Alkanoyl, For example, 2-pyridyl acetyl or 3-pyridyl acetyl, Het-mercaptop -(C1-C3)- alkyl carbonyl, for example, 2-pyridylthio acetyl [Het In each case Pyrrolyl, imidazolyl, pyridyl, pyrimidyl, They are pyrrolidyl, piperidyl, or morpholino. These radicals Methyl, One or two] which may be permuted by the same or different radical from the group which consists of amino and (C1-C4) - alkoxy carbonylamino, Amino -(C3-C6)- Cycloalkyl carbonyl, for example, 2-amino cyclo propylcarbonyl, 3-amino cyclo butyl carbonyl, 3-amino cyclopentyl carbonyl, 4-amino cyclohexyl carbonyl, and C1-(C8)-alkanoyl -- [-- this] which is permuted by the hydroxyl and amino and may be permuted by phenyl or cyclohexyl depending on the case, for example, be alike 2-friend no 1-hydroxy-4-methyl pentyl and a case -- amino-permutation phenyl - from which the intermediary may be protected, or cyclohexyl-(C1-C6)-alkyl -- For example, 2-amino-3-phenylpropyl or N-3rd butoxycarbonyl-2-amino-3-phenylpropyl, Amino, C1-(C4)-alkoxycarbonylamino, benzyloxycarbonylamino, A 1-deoxy HEKISO keto sill or a 1-deoxy PENTO keto sill, for example, 1-deoxy cell toss-1-IRU, 1-deoxy SORUBOSU-1-IRU or 1-deoxy rib loss-1-IRU, HEKISOSHIRU or pen

tosyl, for example, MANNOSHIRU, glucosyl or the galactosyl and a ** xylo sill, the ribosyl, or the sugar of which arabino sill [association was done Are] which can be in a pyranose or a furanose gestalt, and R2 and R2* become independent mutually, respectively. Hydrogen, methyl, ethyl, isopropyl, n-propyl, n-butyl, Isobutyl, the 2nd butyl, pentyl, hexyl, cyclopentyl methyl, Cyclohexyl methyl, 4-methylcyclohexyl methyl, phenyl, Benzyl, 2-phenylethyl, 1-naphthyl methyl, 2-naphthyl methyl, 2-methylbenzyl, 3-methylbenzyl, 4-methylbenzyl, 2 and 4, 6-trimethyl benzyl, 4-tertiary butyl benzyl, 4-methoxybenzyl, 3, 4-dihydroxy benzyl, 3, 4-dimethoxy benzyl, 2-pyridyl methyl, 3-pyridyl methyl, They are 4-pyridyl methyl or 2-(4-pyridyl) ethyl. R3, R3*, R4, R4*, R10, and R10* are hydrogen, respectively, and are defined as R5 and R6 having mentioned above, and R8 and R8* become independent mutually, respectively. It becomes the atom and - clue which are hydrogen or have combined R9, R9*, and these, respectively. Form 1, 2, 3, and 4-tetrahydroisoquinoline or 2-azabicyclo octane frame, and R9 and R9* become independent mutually, respectively. Are as having given the definition as R9*, and R11 and R11* become independent mutually, respectively. the above -- setting -- respectively -- R9 -- It is hydrogen, the hydroxyl, or acetoxy and 1 in the principal chain of the above-mentioned compound of this invention or two or more amide groups (-CONH-) are the compound which may be permuted by -CH2NH- or -CH-(OH) CH2-, and its salt which can be permitted pharmacologically.

[0025] Furthermore, the radical and notation which have * and which reach and do not have * especially the desirable compound of Formula I In each case, it is the same, Q is the radical of Formula IIa, and Y is oxygen. A E, F, or G among a formula IV[type Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Nva, Nle, Phe, It is Tyr, Asp, or Glu and is the radical of] whose n+o+p is 0 or 1. D is the radical of R1 or Formulas V or VI. R1 Hydrogen, C1-(C6)-alkyl sulfonyl, C6-(C10)-aryl -(C1-C2)- Alkyl, triphenylmethyl, C1-(C6)-alkoxy carbonyl, or (C6-C10) - aryl -(C1-C2)- It is alkoxy carbonyl. R2 is hydrogen, phenyl, or benzyl, and R3, R4, R8, R10, and R11 are hydrogen. R6 is oxygen. R9 Hydrogen, n-propyl, isopropyl, n-butyl, the 2nd butyl, isobutyl, benzyl, carboxymethyl, Carboxy ethyl, 1-naphthyl methyl, 2-naphthyl methyl, 2-(methylthio) ethyl, They are the compound which is 2-(methyl sulfinyl) ethyl, 2-(methyl sulfonyl) ethyl, Indore-2-ylmethyl, or Indore-3-ylmethyl, and its salt which can be permitted pharmacologically. The compound which can raise as a very desirable thing similarly * In each case, the radical and notation which it has and which reach and do not have * are the same. Q is the radical of Formula IIa and Y is oxygen. A E, F, or G among a formula IV[type They are Val, Phe, Ile, or Asp. And n+o+p It is the radical of] which is 0 or 1, and D is the radical of R1 or Formulas V or VI. R1 is hydrogen, C1-(C6)-alkyl sulfonyl, and phenyl. -(C1-C2)- Alkyl, Triphenylmethyl, C1-(C6)-alkoxy carbonyl, or phenyl -(C1-C2)- It is alkoxy carbonyl. R2 is hydrogen, phenyl, or benzyl, and R3, R4, R8, R10, and R11 are hydrogen. R5 is hydrogen or (C1-C4) - alkyl, and R6 is oxygen. And R9 is the compound which is hydrogen, isopropyl, the 2nd butyl, benzyl, carboxymethyl, 1-naphthyl methyl, 2-(methylthio) ethyl, or Indore-2-ylmethyl, and its salt which can be permitted physiologically.

[0026] In order to carry out coupling of the fragmentation which has an end carboxyl group, or its reactant derivative to the corresponding fragmentation which has an isolation amino group again and to protect other functionality radicals if needed, this invention removes the protective group introduced temporarily, and relates to the method of manufacturing the compound of a formula (I) which consists of changing the compound obtained by this approach if needed into that salt that can be permitted physiologically.

[0027] The fragmentation of the compound of the formula (I) which has an end carboxyl group has the following formula.

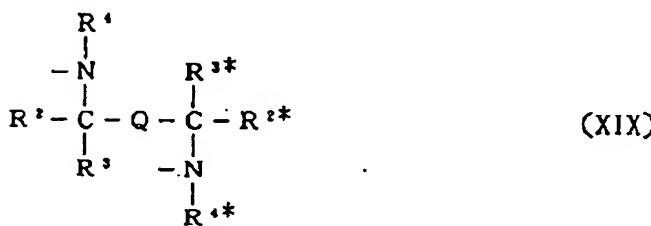
D - O H	(VIII)
D - E - O H	(IX)
D - F - O H	(X)
D - G - O H	(XI)
D - E - F - O H	(XII)
D - E - G - O H	(XIII)
D - F - G - O H	(XIV)
D - E - F - G - O H	(XIVa)

Corresponding explanation is applied also to the same radical which has *.

[0028] The fragmentation of the compound of the formula (I) which has an end amino group has the following formula.

H - Z - H	(XV)
H - G - Z - G * - H	(XVI)
H - F - Z - F * - H	(XVI a)
H - E - Z - E * - H	(XVI b)
H - F - G - Z - G * - F * - H	(XVII)
H - E - G - Z - G * - E * - H	(XVII a)
H - E - F - Z - F * - E * - H	(XVII b)
H - E - F - G - Z - G * - F * - E * - H	(XVII c)

Setting at an above-mentioned ceremony, Z is a formula (XIX).
[Formula 10]



It is a ** machine.

[0029] When a target molecule is not symmetrical, other fragmentation other than the fragmentation of formula XV-XVIII protected to the ***** end amino group can be used. The approach suitable for generating amide association is Houben-Weyl and Methoden. der organischen Chemie, Volume 15/2; Bodansky etc., Peptide Synthesis and 2nd ed. () [Wiley & Sons,] [New] York 1976 or Gross, Meienhofer, The It is indicated by Peptides: Analysis, Synthesis, and Biology (Academic Press, New York 1979). Preferably, the following approach is used. It is N-hydroxy Succin imide, 1-hydroxy benzotriazol, or 3-hydroxy-4-oxy-as an alcoholic component. - 3, 4-dihydro - 1, 2, the activity ester method that uses 3-benzotriazine, The mixed anhydride method which uses coupling and the chlorination pivaloyl, ethyl chloroformate, or isobutyl which uses a carbodiimide like dicyclohexylcarbodiimide (DCC), or n-propane phosphonic acid anhydride (PPA), Or benzotriazol-1-yloxy tris (Dimethylamino) A URONIUMU reagent like a phosphonium reagent like phosphonium hexafluorophosphate (BOP) or 2-(1H-benzotriazol-1-IRU)-1, 1 and 3, and 3-tetramethyl URONIUMU tetrafluoroborate (TBTU) Coupling to be used.

[0030] (a) a formula (V) or (V*) the formula (VIII) covered -- or (VIII*) is compounded by the general approach that fragmentation manufactures amino acid.

(b) a formula (VI) or (VI*) the formula (VIII) covered -- holding the core of chirality, fragmentation can leave corresponding amino acid and or (VIII*) can compound it. alpha-torr fluoro methane sulfonyloxy carboxylic acid, nothing, and this can be made to react through alpha-BUROMO carboxylic acid or a lactic acid with the nucleophilicity compound which has R1 and R11 or R1*, and R11* according to diazotation at -20 degrees C - 50 degrees C in a rare mineral acid. Or this compound leaves malonic ester and is manufactured. Monod or the malonic ester by which the JI permutation was carried out is obtained according to alkylation of this malonic ester, and this is changed into the derivative of the request after hydrolysis by the decarboxylation.

(c) a formula (VII) or (VII*) the formula (VIII) covered -- the alpha-amino acid which corresponds while fragmentation holds the core of chirality is left, and or (VIII*) is manufactured. A lactic acid can be obtained according to diazotation at -20 degrees C - 50 degrees C in a rare mineral acid, and this can be made to react with the electrophilicity compound which has R1 or R1*.

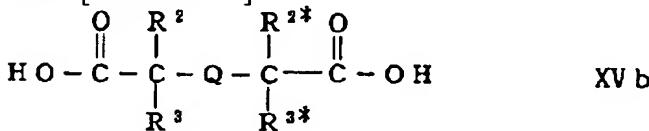
[0031] It is compounded by the general formula.(IX), (X), (XI), and known approach to which fragmentation manufactures amino acid and a peptide by and (XIVa) reaching (XIV) (VII) (XIII). The fragmentation of Formula XV Known approach [KSasse in Houben-Weyl and Methoden der organischen Chemie, Volume 12/1, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1963; U.-H.Felcht in Houben-Weyl and Methoden der organischen Chemie, Volume, 12/E/2, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1982; D.Redmore in Griffiths, ed., and Phosphorus It is compounded by Chemistry and Vol. 8,515-page]. Preferably, the following approach is used.

[0032] By Known Approach, 1. For Example Hypophosphorous acid or hypophosphorous acid ester

[S.J.Fitch, J.Am.Chem.Soc.86 (1964) 61] Aldehyde and Schiff base [H.Schmidt [from benzylamine], and Ber.81 (1948) 477;W.M.Linfield etc., J. by making it react with Org.Chem.26 (1961) 4088] By making the above-mentioned hypophosphorous acid or hypophosphorous acid ester react with an aldehyde and the Mannich base [L.Maier.Helv.Chim.Acta 50 (1967) 1742] from dibenzylamine 1-permutation screw (hydroxymethyl) phospho NAUSU acid [V.Ettel which the above-mentioned hypophosphorous acid or hypophosphorous acid ester is made to react with an aldehyde, and corresponds, Collect.Czech.Chem.Commun.26 (1961) 2087] is obtained. Permutation [KSasse in Houben-Weyl of the hydroxyl by the benzylamino radical by the known approach, Methoden der organischen Chemie, Volume 12/1, and Georg Thieme Verlog, Stuttgart, 1963;U.-H. Felcht in Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie and Volume 12/E/2, Glorg Thieme Verlag, Stuttgart, 1982;D.Redmore in Griffiths, ed., Phosphorus By Chemistry and Vol. 8,515-page], formula XVaB-Z-B The compound of XVa (the inside of a formula and B are benzylics) is compounded.

2. Compound the compound of Formula XV by the contact hydrogenation [T.W.Greene, Protective Groups in Orgnic Synthesis, J.Wiley & Sons, New York 1981] of the compound of the formula XVa by the known approach. The fragmentation of Formula XVI, XVII, and XVIII is compounded by the general known method of manufacturing amino acid and a peptide.

[0033] One piece or two amide groups or more of the compound of Formula I - CH₂NR14-, -CH₂S-, -CH₂O-, -OCH₂-, - CH₂CH₂-, -CH=CH- (cis- ***** transformer), -COCH₂-, - CH(OH) CH₂-, -CH₂SO-, -CH₂SO₂-, -COO-, and - P(O) (OR15) CH₂- and - P(O) (OR15)2NH- or -NH-CO- may permute. Formula XVb [Formula 11]



***** Known approach [KSasse in Houben-Weyl and Methoden der organischen Chemie Volume 12/1, Georg Thieme Verlog, Stuttgart, 1963;U.-H.Felcht in Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie Volume 12/E/2, and Georg Thieme It can obtain by the radical addition of hypophosphorous acid [preferably as opposed to an olefin by Verlog, Stuttgart, and 1982]], or hypophosphite. This type of ** PUCHIDO analogue can be manufactured by the known approach which can be found out in the following reference.

A.F. Spatola in "Chemistry Biochemistry of Amino Acids Peptides and Proteins"1983 (B.) [Weinstein] et al. and eds.Marcel Dekker, New York, p.267(review article);J.S.Morley, Trends Pharm Sci.(1980) p.463 - 468(review article);D.Hudson et al., Int.J.Pept.Prot.Res. (1979), 14,177 - 185(-CH₂NH-, -CH₂CH₂-);A.F.Spatola et al., LifeSci. (1986), 38, 1243 - 1249(-CH₂S-);M.M.Hann, J.Chem.Soc.Perkin Trans.1 (1982)307-314(-CH=CH-, cis and trans);J.KWhitesell et al., Chirality 1, 89 (1989) - 91(-CH=CH-trans) R.G.Almquist et al., J.Med.Chem. (1980), 23, 1392 - 1398(-COCH₂-);C.Jennings-White et al., TetrahedronLett.(1982) 23, 2533(-COCH₂-);M.Szelke et al. and EP-A 45665 (1982), CA: 97:39405(-CH (OH) CH₂-);M.W.Holladay et al., Tetrahedron Lett.(1983) 24, 4401-4404(-CH(OH) CH₂-);V.J.Hruby, and Life Sci. (1982) and 31,189 - 199(-CH₂S-);N.E.Jacobsen, P.A.Barlett, J.Am.Chem.Soc.(1981)103,654-657 (-P(O) (OR) NH-).

[0034] It is known from reference and actuation required before installation of a protective group and manufacture of the compound of a formula I like removal and after manufacture is for example, T.W.Green"Protective. Groups in Organic It is indicated by Synthesis" (John Wiley & Sons, New York, 1981). the compound of the formula I which the salt of the compound of the formula I which has a salt formation radical is the approach of itself known, for example, has a basic group -- the stoichiometry-amount of a suitable acid -- or it is manufactured by making the compound of the formula I which has an acidic group react with the stoichiometry-amount of a suitable base. The mixture of the stereoisomer generated in composition of the compound of Formula I, especially the mixture of a diastereomer are separable by the approach of itself known with fractional crystallization or a chromatography.

[0035] The compound of the formula I by this invention has enzyme-inhibition nature. Especially these compounds check an operation of a retrovirus aspartyl protease like an operation of a HIV protease. The enzyme-inhibitory action of the Miri - subnanomole range can be measured as follows.

[0036] The substrate of the HIV protease currently used to an experimental principle current is divided, and is hepta-peptide:H-Ser-Phe-Asn-Phe-Pro-Gln-Ile-OH [Biophys.Res.Commun.156 (1988) 297-303, such as P.L.Darke,]. A HIV protease is divided in a substrate between the 2nd Phe and Pro. The permutation of the

proline by 5-OKISA proline in this sequence gave the substrate which can be divided quite quickly by the HIV protease, and making it possible to perform more rapid analysis as a result using a little enzyme was found out by surprised BE *****.

[0037] General actuation of examining inhibition of a HIV protease (a) about manufacture H-Ser-Phe-Asn-Phe-Opr-Gln-Ile-OH(H-Opr-OH=5-OKISA proline) 2mg of a substrate solution, it is MGTE. It dissolves in 1ml (a supersonic wave will be used if it can do) of 15 buffer solutions, and then filters through a sterilization filter (0.45 micrometers).

(b) a 2.5 times as much inhibitor as the mol concentration of a manufacture request of an inhibitor solution -- every of a solution -- measure and put into ml and dissolve in DMSO (10% of the last capacity). It is MGTE about this solution. It thins with the 15 buffer solution and filters through the last capacity, and nothing and a sterilization filter (0.45 micrometers).

(c) Accept the need in 5micro of manufacture HIV protease solutions 1 of a protease solution, and it is MGTE. It thins with the 25 buffer solution.

(d) Pay each sample of 10micro of test actuation substrate solutions 1 to each test tube (16x100) which has a screw cap with a pipet. Because of a blank test, it is DMSO. MGTE containing 10% 10micro of 15 buffer solutions 1 is put in by PI ** TTO. The sample of 1.0microl of an inhibitor solution is paid to other test tubes. Each sample is cultivated at 37 degrees C for 5 to 10 minutes, and 5micro of protease solutions 1 is added. After reacting at 37 degrees C for 2 hours, 10 or 20microl is moved from each sample to drawing and a micro vial with a pipet (sensitivity of HPLC equipment), and it thins with 120micro of HPLC solvents 1.

溶剤系 : 0.1M 磷酸 (pH2.5) 8.0 (w/w) %

アセトニトリル 2.0 (w/w) %

カラム : Merck LICHROSORB^R RP18 (5 μ m) 250 \times 4

流速 : 1 ml/分

カラム温度 : 42 °C

デテクターパラメーター : 215 nm, 0.08 AU F, 18.2 °C

分析時間 : 11分

基質に対する保持時間 : 8.1分

(e) HPLC analysis conditions : N-末端テトラペプチドに対する保持時間 : 3.9分

(f) Required solvent (1) The MGTE15 buffer solution

モルホリノエタンスルホン酸 (MES) 2.0 mM

グリセロール 1.5% (w/v)

トライトン×100 0.1% (v/v)

EDTA 5 mM

NaCl 0.5 M

フェニルメチルスルホニルフルオライド (PMSF) 1 mM

(2) A MGTE25 buffer-solution presentation is MGTE except differing in the following point. It is the same as that of the presentation of 15.

グリセロール 2.5% (w/v)

+ジチオスレイトール (DTT) 1 mM

MES, EDTA, NaCl, DTT, and PMSF are measured and put into an Erlenmeyer flask, it dissolves in little water, and pH is adjusted to 6. A suitable quantity of glycerol is measured and put into the flask which the graduation attached, and Triton Rx100 is put in with a pipet. This water solution is put into the flask which the graduation attached, and this is carried out by the mark with water.

(3) Manufacture 0.1M solution of HPLC solvent alt.-phosphoric acid (FLUKA extraordinarily pure class).

This solution is correctly adjusted to pH2.5 by triethylamine (FLUKA extraordinarily pure class). The weight of a solution is measured, and a suitable quantity of an acetonitrile (n. b.hood) is measured and put in. It fully mixes and degasifying is carried out with helium 99.999% for about 5 minutes.

(g) evaluation -- separate a hepta-peptide from N-end tetrapeptide generated in enzyme-fission in the bottom of the condition chosen in this case. % of a tetrapeptide peak to the grand total of a tetrapeptide + hepta-peptide is equivalent to the disunited rate.

[0038] Fmoc to p-** NJIRU oxy-benzyl alcohol (addition about 0.5 millimols /, 1g of resin) which esterified ***** PUCHIDO by Fmoc-Ile-OH from nova BIOKEMU -- it compounded gradually using the model 430A peptide synthesis machine from law and an applying DOBIO system. 1g of resin -- using it -- and composition -- Fmoc -- it carried out using the synthetic program which deformed to law. The following amino acid derivative was used. Fmoc-Gln-OH, Fmoc-Opr-OH, Fmoc-Phe-OObt In order to compound Fmoc-Asn-OH and Fmoc-Ser(tBu)-OObt, and Fmoc-Opr-OH, H-Opr-OtBu is compounded using approaches (J.C.S.Chem.Comm.1981, and [97-98]), such as Vasella, and this is made to react to the bottom of existence of NaHCO₃ with Fmoc-Osu in dioxane/water (1:1). The fission next to the tertiary butyl ester by trifluoroacetic acid gives Fmoc-Opr-OH. Amino acid derivative 1 millimol which has an isolation carboxyl group in each case is measured together with HOObt0.95 millimol, and is put into the cartridge of a synthetic vessel. These amino acid dissolves in DMF4ml, and carries out direct preliminary activation in a cartridge by adding 2ml of 0.55 molar solution of the diisopropyl carbodiimide in DMF. The HOObt ester of other amino acid is dissolved in NMP6ml, and coupling is carried out to the resin beforehand deblocked by 20% piperidine in DMF like the amino acid which carried out preliminary activation within the system of reaction next. A peptide is divided from resin after composite completion, and trifluoroacetic acid removes a side-chain protective group as a positive ion trap to coincidence using thioanisole and ethane dithiol. Chromatography processing of the residue which remains is carried out on alkylation dextran gel 10% using a strong acetic acid. The fraction containing a pure peptide is put together, and it freeze-dries.

Mass spectrum(FAB):854(M+H⁺)

Amino-acid analysis Asp:0.98;Ser:0.80;Glu:1.00;Ile:1.05 ;P he:2.10;NH 3:1.76.

[0039] This invention relates to the pharmacological constituent which contains use of the compound of the formula I as physic, and this compound again. The use in the primates, especially Homo sapiens is desirable. A pharmacological constituent contains the effective dose of the inorganic or organic excipient which can be used pharmacologically, and a compound [activity / Formula / I / together]. a nose -- inner and a intravenous target -- oral use [hypodermically] is possible. It depends for the dose of an activity compound on the class, the weight, the age, and the medication method of a homeotherm. The pharmacological constituent of this invention is manufactured by the dissolution of itself known, mixing, granulation, or the covering approach.

[0040] In the gestalt over oral use, an activity compound is mixed with the additive of common use, for example, an excipient, a stabilizer, or an inactive dilution agent to this purpose, and it changes into a suitable administration gestalt, for example, a tablet, a covering tablet, a hard gelatine capsule, aquosity, liquorishness, oily suspension or aquosity, liquorishness, or an oleaginous solution by the approach of common use. The examples of the inactive vehicle which can be used are gum Arabic, a magnesia, a magnesium carbonate, potassium phosphate, a lactose, a glucose, fumaric-acid stearyl magnesium or starch, especially corn starch. Manufacture is performed as dry type or wet granulation. Suitable oily excipients or solvents are vegetation or animal oil, for example, sunflower oil, and liver oil.

[0041] In hypodermically or intravenous target administration, an activity compound or its salt which can be permitted physiologically is changed into a solution, suspension, or an emulsion to this purpose if needed together with the matter of common use, for example, a solubilizing agent, an emulsifier, or other adjuvants. the example of a suitable solvent -- water, a physiology salt solution or alcohol, for example, ethanol, a propanediol or glycerol and a sugar solution, for example, a glucose, or a mannitol solution -- or -- otherwise, it is the mixture of various these solvents.

[0042] Similarly, the DEPO formula with which it can inject can be used. The example of the drugs gestalt which can be used is oily crystal suspension, a micro capsule, a rod, or a transplant. The latter can consist of for example, a polylactic acid-PORIGU cholic acid copolymer or a compatibility polymer based on Homo sapiens albumin so that an organization, especially a biodegradability polymer.

List Bocof a cable address : 3rd butyloxy carbonyl Chg: :dichloromethane DMF:dimethylformamide DMAP:4-dimethylaminopyridine DMSO:dimethyl-sulfoxide EDAC:1- the Cyclohexyl Glycyl d:double-line TLC:thin-layer chromatography DCC:dicyclohexylcarbodiimide DCM -- m:multiplet-line [in a vacuum] M:molecule peak NEM:N-ethyl Morpholine Npg: (3-dimethylaminopropyl)-3-ethyl -- carbodiimide

hydrochloride EA:ethyl-acetate FAB:***** HOBt:hydroxy benzotriazol i.Vac: -- Neopentyl glycyl MS: Mass spectrum PPA: n-propyl phosphonic acid anhydride RT: Room temperature s: Single line m.p.: Melting point t : Triplet Tbg:tertiary butyl glycyl TBTU:2- (1H-benzotriazol-1-IRU)-1, 1 and 3, 3-tetramethyl URONIUMU tetrafluoroborate THF:tetrahydrofuran Thia:2-thienyl alanyl Z : other cable addresses used to benzyloxycarbonylamino acid In peptide chemistry, it is equivalent to 3 character codes of common use [as [indicate / for example, / by Eur.J.Biochem.138 (1984), and 9-37]]. Unless it is shown especially clearly, amino acid is always L arrangement.

[0043]

[Example] The following examples are not indicated in order to explain this invention, and they do not limit this invention.

example 1a screw (3rd butoxycarbonyl-L-valyl-aminomethyl) phosphinic acid screw (hydroxymethyl) phosphinic acid H₃PO₂ (50%)100g (0.76 mols) -- dark -- HCl1500ml and paraformaldehyde 47.5g (1.58 mols) mixture are first agitated for three days under 2 hours and reflux at 60 degrees C. After cooling, water is removed in a rotation evaporator and the residue is co-evaporated 4 times or more with toluene. The residue is a product (86g, 90%) of the gestalt of a viscous oil. This thing is made to react, without refining further.

80g (0.63 mols) of screw (chloro methyl) phosphinic acid chloride screw (hydroxymethyl) phosphinic acid is dropped to ebullition SOCl2500g, agitating. Mixture is boiled under 3 more hour reflux after the completion of addition. The distillation under atmospheric pressure of a superfluous thionyl chloride removes, and fractional distillation classifies the residue. A product boils at 85-98 degrees C / 3-3.5mm (yield: 91g, 79%).

agitating, screw (chloro methyl) phosphinic acid profit ***** chloride 17g (94 millimol) is dropped to 20ml of distilled water, and is agitated at a room temperature for 1 hour. Next, mixture is filtered and evaporation to dryness of the filtrate is carried out. The residue is a white solid-state (m. p:75-78 degrees C) (yield: 12.5g, 82%).

12g (74 millimol) of screw (benzyl aminomethyl) phosphinate acid chloride screw (chloro methyl) phosphinic acid is gradually added to benzylamine 80g at a room temperature, agitating. In the meantime, temperature rises slightly. Next, mixture is heated at 115 degrees C for 24 hours. By vacuum distillation removing superfluous benzylamine, it dissolves in 150ml of distilled water, the white residue is filtered, and it is dark HCl. It mixes with 30ml and agitates at a room temperature for 1 hour. Suction filtering out of the white precipitation is carried out, and it washes with water, and then dries on 2OP5. Yield: 20g (79%). m. p:254 degrees C.

It dissolves in 500ml of glacial acetic acids, and 20g (59 millimol) of screw (aminomethyl) phosphinate acid chloride screw (benzyl aminomethyl) phosphinate acid chloride is hydrogenated in [H₂] three days using Pd/C(5%) 3g. A catalyst is filtered out and it extracts with water in a Soxhlet extractor. Water is condensed and a product is deposited (yield: 6.2g (66%)). m. p:290 degrees C.

In 37mg of screw (3rd butoxycarbonyl-L-valyl-aminomethyl) phosphinic acid screw (aminomethyl) phospho NAUSU acid chloride acid chloride, they are 98mg of N-3rd butoxycarbonyl-L-valine, and NEM. 0.57ml and HOBt It is DMF together with 60mg. It dissolves in 2ml. It is EDAC at 0 degree C. 85mg is added and, subsequently overnight churning is carried out by 1 hour and RT at this temperature. Vacuum removal of the solvent is carried out in a rotation evaporator, and the chromatography on silica gel refines the residue. Yield is 97mg (81%).

MS(FAB): 523(M+H)+;423;323[0044] It is DE28 about other manufacture screw (aminomethyl) phosphinate acid chloride of example 1bN and N'-screw (3rd butoxycarbonyl-L-valyl-aminomethyl) phosphinic acid. 05 It compounds, as mentioned above by the approach of 074.

It is DMF at 0 degree C about N and N'-screw (3rd butoxycarbonyl-valyl-aminomethyl) phosphinic acid NEM3.45g (30 millimol). It drops to 6.52g (30 millimol) of N-3rd butoxycarbonyl-L-valine and TBTU9.63g (30 millimol) in 70ml gradually. After the completion of addition, mixture is agitated at 0 degree C for further 15 minutes. Next, 1.6g (10 millimol) of phosphinate acid chloride of the screw (aminomethyl) which dissolved in 70ml of water is similarly dropped at 0 degree C. A stop and mixture are agitated for cooling at a room temperature for further 5 hours. A solvent is removed in a rotation evaporator and the chromatography on silica gel (CH₂Cl₂/CH₃ OH/AcOH:18/1/1) refines the residue. Yield: 46%.

1 H-NMR(270 MHZ/DMSO/TMS): 0.82 (dd, 12H), 1.37 (s, 18H), 1.95 (m, 2H), 3.03 (d, broadcloth, 4H, JPH=10Hz), 3.81 (dd, 2H), 6.74 (d, broadcloth, 2H), 7.75 (s, broadcloth, 2H)

MS(FAB): 567(M+2 Na-H)+, 545(M+Na)+ [0045] the example 2 screw (3rd butoxycarbonyl-L-phenylalanyl amino methyl)-phosphinic acid example 1 -- the same -- carrying out -- the [screw

(aminomethyl) phosphinate acid chloride and] -- it compounds from 3-butoxycarbonyl-L-phenyl alanyl. MS(FAB): Agitate 619(M+H)+, 519, 3 N [of 419 examples], and N'-screw (L-phenylalanylaminomethyl) phosphinate acid chloride N, and 220mg (0.35 millimol) of N'-screw (3rd butoxycarbonyl-L-phenylalanylaminomethyl) phosphinic acid at a room temperature for 1 hour in 10ml of 3-N solutions of HCl in 1/1 of dioxane/methanols. It is used for the following process, without carrying out vacuum removal of the volatile component in a solution, and refining the residue further.

It is made to be the same as that of 4 Ns of MS(FAB):391(M+H)+ examples, and the N'-screw [2S(1 and 1-dimethyl ethyl sulfonyl methyl) (-3-(1-naphthyl) propionyl)-L-phenyl alanyl aminomethyl] phosphinic acid example 1. N and N'-screw (L-phenylalanylaminomethyl) phosphinate acid chloride and 2S-(1 and 1-dimethyl ethyl sulfonyl methyl)-3 - (1-naphthyl) It compounds from propyne acid [J.Med.Chem.31 (1988) 1839].

MS(FAB) 1047(M+Na)+, 5 Ns of 1025(M+H)+ examples, and 2.4g (46 millimol) of N'-screw (L-valyl-aminomethyl) phosphinate acid chloride screw (3rd butoxycarbonyl-L-valyl aminomethyl) phosphinic acid are agitated at a room temperature in 3-N solution of HCl in a methanol/dioxane (1:1) for 3 hours. the volatile component of a solution -- vacuum removal -- carrying out -- and the residue -- for a methanol -- and diethylether 200ml -- it is made to precipitate in inside Yield: 80%.

1 H-NMR(270 MHz/DMSO/TMS): 0.95(d, 12H);2.08(m, 2H);3.31(s, broadcloth, 4H);3.69(d, 2H);8.17(s, broadcloth, 6H);8.68 (s, broadcloth, 2H)

MS(FAB / triethanolamine / LiCl): 335(M+2 Li-H)+ [0046] 6 Ns of examples and N'-screw (3rd butoxycarbonyl-L-phenyl alanyl-L-valyl aminomethyl) phosphinic acid NEM39mg (0.34 millimol) are dropped to N-3rd butoxycarbonyl phenylalanine 91mg (0.34 millimol) and TBTU109mg0.34 millimol dissolved in acetonitrile 50ml at 0 degree C. 50mg (0.15 millimol) of N [which agitated mixture at 0 degree C for 10 minutes and then was dissolved in an acetonitrile / 30ml (1:1) of water], and N'-screw (L-valyl-aminomethyl) phosphinate acid chloride, and NEM32mg (0.2 millimol) are dropped. A stop and mixture are agitated for cooling at a room temperature for 3 hours. A solvent is removed in a rotation evaporator and the chromatography on silica gel (CH₂Cl₂/methanol / AcOH/H₂O:100/10/1/1) refines the residue. Yield : 63% 1 H-NMR : 0.85 (270 MHz/DMSO/TMS) ; 1.28 (dd, 12H) ; 2.01 (s, 18H) ; (m, 2H) 2.72 (t, 2H); 2.98 (d, 2H); 3.13 (s, broadcloth, 4H); 4.13 to 4.32 (m, 4H); 7.05 (d, 2H); 7.11 to 7.32 (m, 10H); 7.83 (S, broadcloth, 2H); 8.21 (s, broadcloth, 2H)

MS(FAB, triethanolamine, LiCl): Compound from 30mg of N and N'-screw (3rd butoxycarbonyl-L-phenyl alanyl-L-valyl-aminomethyl) phosphinic acid like 7 Ns of 829(M+2 Li-H)+;823(M+Li)+ examples, and the N'-screw (L-phenyl alanyl-L-valyl-aminomethyl) phosphinate acid chloride example 5. Yield: 84%.

1 H-NMR(270 MHz/DMSO/TMS);0.90(d, 12H);1.97(m, 2H);2.91(dd, 2H);3.19(dd, 2H);3.35(s, broadcloth, 4H);4.17(t, broadcloth, 2H);4.28(t, 2H);7.20-7.48(m, 10H);8.13(s, broadcloth, 6H);8.60 (d, 2H)

It compounds from N and N'-screw (L-valyl aminomethyl) phosphonate acid chloride like 8 Ns of MS (FAB / triethanolamine / LiCl);629(M+2 Li-H)+;623(M+Li)+ examples, and the N'-screw (2S-(1 and 1-dimethyl ethyl sulfonyl methyl) (-3-(1-naphthyl) propionyl)-L-valyl-aminomethyl) phosphinic acid example 4. Yield: 35%.

1 H-NMR(270 MHz/DMSO/TMS);0.85(d, 12H);1.12(s, 18H);1.98(m, 2H);2.87(d, 2H);3.0-3.7(m, about 12 H);4.18(m, 2H);7.29-7.93(m, 14H);8.19(d, 2H);8.28 (d, 2H)

MS ; 967 (FAB / triethanolamine / LiCl) It is made to be the same as that of 9 Ns of (M+2 Li-H)+;961 (M+Li)+ examples, and the N'-screw (2S-(1-dimethyl ethyl sulfonyl methyl) (-3-phenyl propionyl)-L-BARIRU aminomethyl) phosphinic acid example 4. N and N'-screw (L-valyl aminomethyl) phosphinate acid chloride and 2S-(1 and 1-dimethyl ethyl sulfonyl methyl)-3 - It compounds from phenyl propionic-acid [J.Med.Clem.31 (1988) 1839]. Yield: 43%.

MS(FAB / triethanolamine / LiCl): Compound from N and N'-screw (L-valyl aminomethyl) phosphinate acid chloride and the 3rd butoxycarbonyl glycine like 10 Ns of 867(M+2 Li-H)+;861(M+Li)+ examples, and the N'-screw (3rd butoxycarbonyl-glycyl-L-valyl-aminomethyl) phosphinic acid example 6. Yield; 71%.

MS(FAB / triethanolamine / LiCl): 649(M+2 Li-H) +;643(M+Li)+ [0047] It compounds from N and N'-screw (3rd butoxycarbonyl-glycyl-L-valyl-aminomethyl) phosphinic acid like 11 Ns of examples, and the N'-screw (glycyl-L-valyl-aminomethyl) phosphinate acid chloride example 5.

Since it became timeout time, translation result display processing is stopped.

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 05-331067
 (43)Date of publication of application : 14.12.1993

(51)Int.CI. A61K 31/66
 A61K 37/64
 C07F 9/32
 C07F 9/36

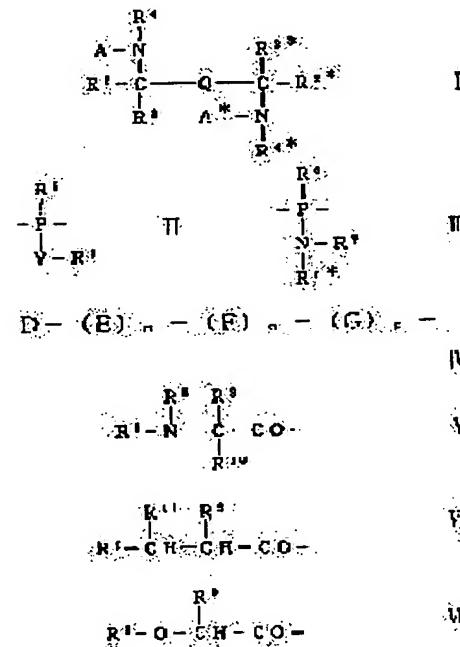
(21)Application number : 02-419203 (71)Applicant : HOECHST AG
 (22)Date of filing : 14.12.1990 (72)Inventor : BUDT KARL-HEINZ
 PEYMAN ANUSCHIRWAN

(30)Priority
 Priority number : 89 3941607 Priority date : 16.12.1989 Priority country : DE
 90 4018942 13.06.1990 DE

(54) INHIBITOR OF RETROVIRUAL PROTEASE

(57)Abstract:

PURPOSE: To obtain a new compound, capable of inhibiting actions of a retrovirus protease and useful for treating AIDS.
 CONSTITUTION: This inhibitor comprises a compound represented by formula I [Q is represented by formula II or III or S(O)_m [Y is O or S; R₅ is H, an alkyl, an alkenyl, an aryl, etc.; R₆ is O or S; R₇ is H, an alkyl, an aryl, an arylalkyl, etc.; (m) is 0-2]; A is represented by formula IV [E, F and G are each an amino acid, an imino acid, etc.; D is R₁, formula V to VII [R₁ is H, carboxyl, an alkyl, an aryl, a cycloalkyl, R_{1a}-W (R_{1a} is H, carboxyl, an alkyl, etc.; W is CO, CS, S, SO, etc.), glycosyl, etc.; R₈ is H or an alkyl; R₉ is H, an alkyl, OH, etc.; R₁₀ is H or an alkyl; R₁₁ is H, OH, an alkanoyloxy, etc.]]; R₂ is R₁ except glycosyl or, together with R₄, forms a 5- to a 12-membered mono- or bicyclic ring system or, together with R₃, forms a 3- to a 12-membered ring system; R₃ is H or an alkyl; R₄ is H or an alkyl; groups with * are same as those without *], e.g. bis(tertiary butoxycarbonyl-L-valyl-aminomethyl) phosphinic acid.



(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平5-331067

(43)公開日 平成5年(1993)12月14日

(51)Int.Cl. ⁵	識別記号	序内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 31/66	ADY	8314-4C		
37/64		8314-4C		
C 0 7 F 9/32		7731-4H		
9/36		7731-4H		

審査請求 未請求 請求項の数13(全32頁)

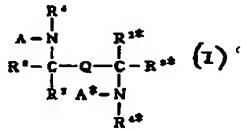
(21)出願番号	特願平2-419203	(71)出願人	590000145 ヘキスト・アクチングゼルシャフト ドイツ連邦共和国、フランクフルト・ア ム・マイン(番地無し)
(22)出願日	平成2年(1990)12月14日	(72)発明者	カルルーハインツ・ブット ドイツ連邦共和国デー-6233ケルクハイム /タウヌス。アム・フラクスラント18
(31)優先権主張番号	P 3 9 4 1 6 0 7. 0	(72)発明者	アーヌシルヴァン・バイマン ドイツ連邦共和国デー-6233ケルクハイム /タウヌス。インデンブライヒヴィーゼン 9
(32)優先日	1989年12月16日	(74)代理人	弁理士 高木 千嘉(外2名)
(33)優先権主張国	ドイツ(DE)		
(31)優先権主張番号	P 4 0 1 8 9 4 2. 2		
(32)優先日	1990年6月13日		
(33)優先権主張国	ドイツ(DE)		

(54)【発明の名称】 レトロウイルスプロテアーゼの阻害剤

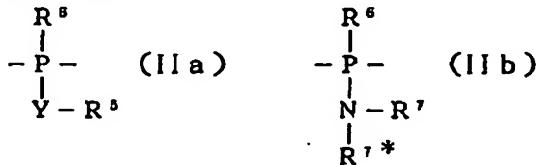
(57)【要約】 (修正有)

【目的】 レトロウイルスプロテアーゼの作用を阻害する物質、該物質の製法、該物質の使用及び該物質を含有する医薬を提供する。

【構成】 下記式(I)



〔式中、Qは



等の基、Aは

D-(E)_n-(F)_o-(G)_p-の基、E、F、Gは天然又は非天然のアミノ酸、アザアミノ酸又はイミノ酸、n、o、pは0又は1、DはR¹又は

等R¹、R²、R⁹は水素、カルボキシル、アルキル等、R³、R⁴、R¹⁰は水素又はアルキル、R⁵、R⁷、R⁸は水素、アルキル等、Y、R⁶は酸素又は硫黄、mは0、1又は2を示す；*は*なしのものと同じ)の化合物及びその生理学的に許容し得る塩。

^{1 3} またはCONR^{1 2}*R^{1 3}*の基からなる3個までの同一または異なる基により、3個までのフェニルにより、6個までのヒドロキシルによりまたは5個までの(C₁~C₈)ーアルカノイルオキシにより置換されていてもよい]、一、二または三環式(C₃~C_{1 8})ーシクロアルキル、(C₃~C_{1 8})ーシクロアルキルー(C₁~C₈)ーアルキル〔式中、シクロアルキル部分は、それぞれの場合において、場合によっては、F、C₁、Br、I、カルボキシル、カルバモイル、カルボキシメトキシ、ヒドロキシル、(C₁~C₇)ーアルコキシ、(C₁~C₇)ーアルキル、(C₁~C₇)ーアルキルオキシカルボニル、アミノ、(C₁~C₈)ーアルキルアミノー(C₁~C₈)ーアルキル、ジー(C₁~C₈)ーアルキルアミノー(C₁~C₈)ーアルキル、アミジノ、ヒドロクスアミノ、ヒドロクスイミノ、ヒドラゾノ、イミノ、グアニジノ、(C₁~C₈)ーアルコキシスルホニル、(C₁~C₈)ーアルコキシカルボニルアミノ、(C₈~C_{1 2})ーアリールー(C₁~C₄)ーアルコキシカルボニルアミノ、(C₁~C₇)ーアルキルアミノ、ジー(C₁~C₇)ーアルキルアミノおよびトリフルオロメチルからなる系からの1または2個の同一または異なる基により置換されていてもよい]、(C₈~C_{1 4})ーアリール、(C₈~C_{1 4})ーアリールー(C₁~C₈)ーアルキルまたは(C₈~C_{1 4})ーアリールー(C₃~C₈)ーシクロアルキル〔式中、アリール部分は、それぞれの場合において、場合によっては、F、C₁、Br、I、ヒドロキシル、モノー、ジーまたはトリヒドロキシー(C₁~C₄)ーアルキル、トリフルオロメチル、ホルミル、カルボキサミド、モノーまたはジー(C₁~C₄)ーアルキルアミノカルボニル、ニトロ、(C₁~C₇)ーアルコキシ、(C₁~C₇)ーアルキル、(C₁~C₇)ーアルコキシカルボニル、ア*

(a₂) 式VIIIまたはVIII*

R^{1 4}-W (VIII)

〔式中、R^{1 4}およびR^{1 4}*は、それぞれ(a₁)においてR¹およびR¹*として定義した通りでありそしてWまたはW*は、CO、-CS-、-O-CO-、-SO₂-、-SO-、-S-、-NH₂、-NHCO-、-CH(OH)-、-N(OH)-または-CO-V-（式中、Vは1~10個のアミノ酸を有するペプチドである）である]の基であるか、またはR¹およびR¹*が、相互に独立して、それそれR^{1 1}およびR^{1 1}*およびそれらを結合している原子と一緒にになって、5~12個の環員を有しそして炭素は別として1個の硫黄原子（この原子は場合によってはスルホキシドまたはスルホンに酸化されていてもよい）を含有していてもよいまたは二環式の飽和または部分的に不飽和の環系を形成するか、または(a₃) 天然に存在するアルドテロース、アルドベントース、アルドヘキソース、

*ミノ、(C₁~C₇)ーアルキルアミノ、ジー(C₁~C₇)ーアルキルアミノ、カルボキシル、カルボキシメトキシ、アミノ(C₁~C₇)ーアルキル、(C₁~C₇)ーアルキルアミノー(C₁~C₇)ーアルキル、ジー(C₁~C₇)ーアルキルアミノー(C₁~C₇)ーアルキル、(C₁~C₇)ーアルコキシカルボニルメトキシ、カルバモイル、スルファモイル、(C₁~C₇)ーアルコキシスルホニル、(C₁~C₈)ーアルキルスルホニル、スルホー(C₁~C₈)ーアルキル、グアニジノー(C₁~C₈)ーアルキルおよび(C₁~C₈)ーアルコキシカルボニルアミノからなる系からの1、2または3個の同一または異なる基により置換されていてもよい]、Het、Het-(C₁~C₈)ーアルキル、Het-(C₃~C₈)ーシクロアルキル、Het-(C₃~C₈)ーシクロアルコキシ-(C₁~C₄)ーアルキル、Het-(C₃~C₈)ーシクロアルキル、Het-チオ-(C₁~C₈)ーアルキル、Het-チオ-(C₃~C₈)ーシクロアルキル、Het-チオ-(C₃~C₈)ーシクロアルキルー(C₁~C₄)ーアルキル〔Hetは、それぞれの場合において、5~7員の一環式環系または8~10員の二環式環系の基であり、該基はベンゾー縮合していてもよく、芳香族性であってもよく、部分的にまたは完全に水素添加されたものであってもよく、異種元素としてN、O、S、NO、SO、SO₂からなる群からの1、2、3または4個の異なる基を含有していてもよく、1~6個のヒドロキシルにより置換されていてもよくそして場合によっては(a₁)において(C₈~C_{1 4})ーアリールに対して定義したようにおよび（または）オキソによりモノー、ジーまたはトリ置換されていてもよい]または基NR^{1 2}R^{1 3}またはNR^{1 2}*R^{1 3}*であるか、または

R^{1 4}*-W* (VIII*)

ケトベントース、ケトヘキソース、デオキシアルドース、アミノアルドースおよびオリゴサッカライドおよびこれらの立体異性体から誘導されたグリコシル基、好ましくはグルコフラノシルまたはグルコビラノシル基であり、R²およびR²*は、相互に独立して、(a₁)または(a₂)においてそれぞれR¹およびR¹*として定義した通りであるかまたはそれそれR⁴およびR⁴*およびこれらを結合している原子と一緒にになって、5~12個の環員を有するまたは二環式の飽和または部分的に不飽和の環系を形成するかまたはそれぞれR³およびR³*およびこれらを結合している原子と一緒にになって、3~12個の環員を有する環状の飽和または部分的に不飽和の環系を形成し、

R³およびR³*は、それぞれ相互に独立して、水素または(C₁~C₈)ーアルキルであり、

R⁴ およびR⁴*は、それぞれ相互に独立して、水素または(C₁～C₈)～アルキルであり、

R⁵ は水素、(C₁～C₂₀)～アルキル、(C₂～C₂₀)～アルケニルまたはアルキニル、(C₁～C₂₀)～アリールアルキル、(C₈～C₂₀)～アリール、(C₃～C₈)～シクロアルキル〔該基は場合によってはヒドロキシル、アルコキシ、カルボキシル、アルカノイルオキシ、アルコキシカルボニル、F、C1、Br、I、アミノ、アルキルアミノまたはジアルキルアミノからなる系からの種々な基により置換されていてよい〕、薬学的に許容し得る陽イオンの1当量またはホスフェートプロドラッグであり、

R⁶ は、酸素または硫黄であり、

R⁷ およびR⁷*は、それぞれ相互に独立して、水素、(C₁～C₂₀)～アルキル、(C₂～C₂₀)～アルケニルまたはアルキニル、(C₈～C₂₀)～アリール、(C₁～C₂₀)～アリールアルキル〔これらの基のそれぞれは場合によっては、ヒドロキシル、アルコキシ、カルボキシル、アルカノイルオキシ、アルコキシカルボニル、F、C1、Br、I、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノからなる系からの種々な基により置換されていてよい〕であるかまたは一緒にになって2～6個の炭素原子を有する環を形成し、

R⁸ およびR⁸*は、それぞれ相互に独立して、水素または(C₁～C₈)～アルキルであるか、または、それそれR⁹ およびR⁹*およびこれらを結合している原子と一緒にになって5～12個の環員を有するまたは二環式の飽和または部分的に不飽和の環系を形成し、

R¹⁰ およびR¹⁰*は、それぞれ相互に独立して、それそれ(a₁)においてR¹ およびR¹*として定義した通りであるか、それそれヒドロキシルまたは(C₁～C₄)～アルカノイルオキシであるか、または、それそれR¹¹ およびR¹¹*およびこれらを結合している原子と一緒にになって3～12個の環員を有する環状の飽和または部分的に不飽和の環系を形成するか、または、それそれR¹¹ およびR¹¹*およびこれらを結合している原子と一緒にになって、5～12個の環員を有しそして炭素は別として、また、1個の硫黄原子（これは場合によってはスルホキシドまたはスルホンに酸化されていてよい）を含有していてよいまたは1個の窒素原子を含有していてよいまたは二環式の飽和または部分的に不飽和の環系（環系は場合によってはアミノにより置換されていてよい）を形成し、

R¹¹ およびR¹¹*は、それぞれ相互に独立して、水素または(C₁～C₈)～アルキルであり、

R¹² およびR¹²*は、それぞれ相互に独立して、水素、ヒドロキシル、(C₁～C₄)～アルカノイルオキシまたは(C₁～C₈)～アルキルであり、

R¹³、R¹³*、R¹³ およびR¹³*は、それぞれ相互に独立して、水素、(C₁～C₈)～アルキル〔該

アルキル基は、アミノ、(C₁～C₄)～アルキルアミノ、ジー(C₁～C₄)～アルキルアミノ、メルカブト、カルボキシル、ヒドロキシルまたは(C₁～C₄)～アルコキシにより置換されていてよい〕、(C₃～C₇)～シクロアルキル、(C₁～C₄)～アルコキシカルボニル、(C₈～C₁₄)～アリール、(C₆～C₁₄)～アリールー(C₁～C₄)～アルコキシカルボニル〔これらの基のそれぞれは、R¹ およびR¹*に対して記載したようにアリール部分において置換されていてよい〕、HetまたはHet-(C₁～C₄)～アルキル〔HetはR¹ およびR¹*に対して記載したように定義される〕であるか、または、

R¹² およびR¹³ またはR¹²*およびR¹³*は、これらを結合している窒素原子と一緒にになって、炭素以外の他の環員として、また、1または2個の窒素原子、1個の硫黄原子または1個の酸素原子を含有していてよいそして(C₁～C₄)～アルキルにより置換されていてよい一環式または二環式の飽和または部分的に不飽和または芳香族性の環系を形成し、

20 式Iの上記化合物の主鎖中の1個または2個以上のアミド基(-CONH-)は、-CH₂NR¹⁴-、-CH₂S-、-CH₂O-、-OCH₂-、-CH₂CH₂-、-CH=CH-（シスおよびトランス）、-COCH₂-、-CH(OH)CH₂-、-CH₂SO-、-CH₂SO₂-、-COO-、-P(O)(OR¹⁵)CH₂-および-P(O)(OR¹⁵)NH-によってまたはさもなければ逆極性のアミド基(-NHCO-)によって置換されていてもよく、

R¹⁴ およびR¹⁵ は、それぞれ相互に独立して、水素または(C₁～C₄)～アルキルである。

【請求項2】 *を有しているおよび有していない基および記号が、それぞれの場合において同一である請求項1記載の式Iの化合物。

【請求項3】 Qが式IIaまたはIIbの基であり、Yが酸素または硫黄であり、

A、A*、D、D*、n、n*、o、o*、pおよびp*が前述した通りであり、

E、E*、F、F*、GおよびG*が、それぞれ独立して、天然または非天然のα-アミノ酸またはα-イミノ酸であり、

40 R¹ およびR¹*が、それぞれ相互に独立して、

(a₁) 水素、カルボキシル、(C₁～C₁₂)～アルキル〔該アルキルは、場合によっては単一的に不飽和であってもよくそして場合によっては、ヒドロキシル、(C₁～C₄)～アルコキシ、カルバモイル、(C₁～C₈)～アルカノイルオキシ、カルボキシル、(C₁～C₄)～アルコキシカルボニル、F、アミノ、(C₁～C₇)～アルキルアミノ、ジー(C₁～C₇)～アルキルアミノ、ベンジルオキシカルボニル、ベンジルオキシカルボ

ニルアミノ、9-フルオレニルメトキシカルボニルアミノ、(C₁~C₄) -アルキルスルホニル、基CONR¹₂R¹₃またはCONR¹₂*R¹₃*からなる系からの2個までの同一または異なる基により、3個までのフェニルにより、6個までのヒドロキシルによりまたは4個までの(C₁~C₈) -アルカノイルオキシにより置換されていてもよい]、一または二環式(C₅~C₁₂) -シクロアルキル、(C₅~C₁₂) -シクロアルキル- (C₁~C₈) -アルキル〔シクロアルキル部分は、それぞれの場合において、場合によっては、F、カルボキシル、ヒドロキシル、(C₁~C₇) -アルコキシ、(C₁~C₄) -アルキル、(C₁~C₄) -アルコキシカルボニルアミノ、アミノ、(C₁~C₈) -アルコキシカルボニルアミノ、ベンジルオキシカルボニルアミノ、(C₁~C₄) -アルキルアミノおよびジ- (C₁~C₄) -アルキルアミノからなる系からの1または2個の同一または異なる基により置換されていてもよい]、(C₆~C₁₀) -アリール、(C₆~C₁₀) -アリール- (C₁~C₈) -アルキル〔アリール部分は、それぞれの場合において場合によってはF、C₁、Br、ヒドロキシル、ヒドロキシ- (C₁~C₄) -アルキル、カルボキサミド、モノ-またはジ- (C₁~C₈) * (a₂) 式VII IまたはVII I*

R¹* -W (VII I)

〔式中、R¹*およびR¹*はそれぞれ(a₁)においてR¹およびR¹*として定義した通りでありそしてWおよびW*はそして-CO-、-O-CO-、-SO₂-、-SO-、-S-、-NHCO-または-CH(OH)-である〕の基であるか、またはR¹およびR¹*が、相互に独立して、それぞれR¹*およびR¹*およびこれらを結合している原子と一緒にになって、5~8個の環員を有しそして炭素は別として、また、1個の硫黄原子（これは場合によってはスルホキシドまたはスルホンに酸化されていてもよい）を含有していてもよい一環式の飽和または部分的に不飽和の環系を形成するか、または(a₃)請求項1に定義したようなグリコシル基であり、

R²およびR²*が、それぞれ相互に独立して、

(b₁) 水素、カルボキシル、(C₁~C₁₀) -アルキル〔該アルキルは、場合によっては単一的または二重的に不飽和であってもよくそして場合によってはヒドロキシル、(C₁~C₇) -アルコキシ、(C₁~C₇) -アルキルチオ、(C₁~C₇) -アルキルスルフィニル、(C₁~C₇) -アルキルスルホニル、(C₁~C₇) -アルカノイルオキシ、カルボキシル、(C₁~C₇) -アルコキシカルボニル、C₁、Br、アミノ、アミジノ、グアニジノ、N、N¹-ジ-（ベンジルオキシカルボニル）-グアニジノ、カルバモイル、(C₁~C₈) -アルアルコキシカルボニル、(C₁~C₈) -アルコキシカルボニルアミノ、(C₁~C₁₀) 〕

*₄) -アルキルアミノカルボニル、(C₁~C₄) -アルコキシ、(C₁~C₄) -アルキル、(C₁~C₄) -アルコキシカルボニル、アミノ、(C₁~C₄) -アルキルアミノ、ジ- (C₁~C₄) -アルキルアミノ、カルボキシル、カルバモイル、(C₁~C₄) -アルコキシカルボニルアミノからなる系からの1、2または3個の同一または異なる基により置換されていてもよい]、Het、Het- (C₁~C₆) -アルキル、Het- (C₅~C₈) -シクロアルキル、Het-チオ- (C₁~C₄) -アルキル、Het-チオ- (C₅~C₈) -シクロアルキル〔Hetはそれぞれの場合において5~6員の一環式または8~10員の二環式環系（これは芳香族のものであって部分的に水素添加または完全に水素添加されていてもよく、異種元素としてN、O、S、NO、SO、SO₂からなる群からの1、2、3または4個の異なる基を含有していてもよく、1~4個のヒドロキシルにより置換されていてもよくそして場合によっては(a₁)において(C₆~C₁₀) -アリールに対して定義したようにモノ-またはジ-置換されていてもよい〕の基である〕または基NR¹₂R¹₃またはNR¹₂*R¹₃*であるか、または

R¹* -W* (VII I*)

-アルアルコキシカルボニルアミノまたは9-フルオレニルメトキシカルボニルアミノからなる系からの3個までの同一または異なる基により置換されていてもよい]、(C₅~C₁₂) -シクロアルキル、(C₅~C₁₂) -シクロアルキル- (C₁~C₈) -アルキル、(C₆~C₁₄) -アリール、(C₆~C₁₄) -アリール- (C₁~C₈) -アルキル〔アリール部分は、それぞれの場合において場合によっては、F、C₁、Br、I、ヒドロキシル、(C₁~C₇) -アルコキシ、(C₁~C₇) -アルキル、(C₁~C₇) -アルコキシカルボニル、アミノおよびトリフルオロメチルからなる系からの1、2または3個の同一または異なる基により置換されていてもよい]、Het- (C₁~C₆) -アルキル〔Hetは、環員として少なくとも1個の炭素原子、1~4個の窒素原子および（または）1~2個の硫黄原子および（または）1~2個の酸素原子を有しそして場合によってはアリール部分に対して請求項1に記載したようにモノ-またはジ-置換されていてもよい5-または6-員の一環式または9~10-員の二環式の場合によっては部分的にまたは完全に水素添加されていてもよいヘテロ芳香族化合物の基である〕であるか、または(b₂) それれR⁴およびR⁴*およびこれらを結合している原子と一緒にになって、ビロリジンまたはビペリジン（これらのそれぞれは、また、シクロベンチル、シクロヘキシルまたはフェニルに縮合していてもよい）を形成するか、またはそれぞれR³およびR³*および

これらを結合している原子と一緒にになって、3～8個の環員を有する環状の飽和または部分的に不飽和の環系を形成し、

R^3 および R^3 * が、それぞれ相互に独立して、水素、メチルまたはエチルであり、

R^4 および R^4 * が、それぞれ相互に独立して、水素、
 $(C_1 \sim C_4)$ -アルキルであり、

R^5 が水素、(C₁ ~ C₈) -アルキル、(C₂ ~ C₈) -アルケニルまたはアルキニル、(C₁ ~ C₂) -アリールアルキル、(C₈ ~ C₁) -アリール、薬学的に許容し得る陽イオンの1当量、グリセリルエステル、1, 2-ジ脂肪酸グリセリルトリエステル、O-アシルオキシアルキルエステルまたは1-メチル-2-ニトロエチルエステルであり、R⁶ が酸素または硫黄であり、R⁷ が請求項1に記載した通りであり、R⁸ およびR⁹ *が、それぞれ相互に独立して、水素、(C₁ ~ C₈) -アルキルであるか、またはそれぞれR⁸ およびR⁹ *およびこれらを結合している原子と一緒にになって、ビロリジンまたはビペリジン(これらのそれぞれは、さらにシクロベンチル、シクロヘキシルまたはフェニルに縮合することができる)を形成し、

R° および R° * が、それぞれ相互に独立して、
 (b_1) においてそれぞれ R^2 および R^2 * として定義
 した通りであるかまたは $(C_1 \sim C_8)$ - アルカノイル
 オキシであるかまたはそれぞれ $R^{1\circ}$ および $R^{1\circ}$ * お
 よびこれらを結合している原子と一緒にになって、5～1
 2個の環員を有する環状の飽和または部分的に不飽和の
 環系を形成するかまたはそれぞれ $R^{1\circ}$ および $R^{1\circ}$ *
 およびこれらを結合している原子と一緒にになって、5～
 12個の環員を有しそして炭素のほかに、また、1個の
 硫黄原子（これは、場合によってはスルホキシドまたは
 スルホンに酸化されていてもよい）を含有していてもよい
 一または二環式の飽和または部分的に不飽和の環系を
 形成し、

R^1 および R^2 が、それぞれ相互に独立して、水素または $(C_1 \sim C_4)$ -アルキルであり、

R¹ および R¹* が、それぞれ相互に独立して、水素、ヒドロキシル、(C₁ ~ C₄) - アルカノイルオキシまたは (C₁ ~ C₄) - アルキルであり、

R^{1-2} 、 $R^{1-2}*$ 、 R^{1-3} および $R^{1-3}*$ が、それぞれ相互に独立して、水素、 $(C_1 \sim C_8)$ —アルキル〔これは、アミノ、 $(C_1 \sim C_4)$ —アルキルアミノ、ジ $(C_1 \sim C_4)$ アルキルアミノ、カルボキシル、ヒドロキシルまたは $(C_1 \sim C_4)$ —アルコキシにより置換されていてもよい〕、 $(C_1 \sim C_4)$ —アルコキシカルボニル、 $(C_6 \sim C_{10})$ —アリール〔これは、 R^1 および R^1* に対して記載したように置換されていてもよい〕、 $(C_6 \sim C_{10})$ —アリール— $(C_1 \sim C_4)$ —アルコキシカルボニル、HetまたはHet— $(C_1 \sim C_4)$ —アルキル〔Hetは、 R^1 および R^1* に対し

て記載したように定義される] であり、

式Iの上記化合物の主鎖中の1または2個以上のアミド基 $(-\text{CONH}-)$ が、 $-\text{CH}_2\text{NR}'^4-$ 、 $-\text{CH}_2\text{O}-$ 、 $-\text{OCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{COCH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2-$ 、 $-\text{COO}-$ からなる基によってまたはさもなければ逆極性のアミド基 $(-\text{NHC}\text{O}-)$ によって置換されていてもよく、

R^{1~4} が水素または (C₁ ~C₄) -アルキルである請求項 1 ~ 2 の何れかの項記載の化合物およびその生理学的に許容し得る塩。

【請求項4】 Qが、式IIaまたはIIbの基であり、

Y、A、A*、D、D*、n、n*、o、o*が請求項目に記載した通りであり、
pおよびp*が、1であり、

R¹ および R¹ * が、それぞれ相互に独立して、水素、カルボキシル、(C₁ ~ C₁₀) -アルキル、(C₃ ~ C₈) -シクロアルキル、(C₃ ~ C₈) -シクロアルキル (C₁ ~ C₄)、

20 ~C₈) -アルキル【これは、フェニル部分において請求項3に記載したように置換されていてもよい】、トリフェニル- (C₁ ~C₄) -アルキル、場合によっては保護されたモノーまたはジーアミノ- (C₁ ~C₁₀) -アルキル、またはアミノ- (C₆ ~C₁₀) -アリー-ル- (C₁ ~C₄) -アルキルまたはアミノ- (C₅ ~C₁₀) -シクロアルキル- (C₁ ~C₄) -アルキル、モノー、ジー、トリー、テトラー、ベンターまたはヘキサヒドロキシ- (C₁ ~C₁₀) -アルキルまたは-アルカノイル、(C₁ ~C₄) -アルコキシ- (C₁

30 $\sim C_{1,0}$) - アルキル、 $(C_1 \sim C_4)$ - アルコキシカルボニル - $(C_1 \sim C_{1,0})$ - アルキル、 $(C_1 \sim C_8)$ - アルキルスルホニル、 $(C_1 \sim C_8)$ - アルキルスルフィニル、モノ-、ジ-、トリヒドロキシ- $(C_1 \sim C_8)$ - アルキルスルホニル、モノ-、ジ-、トリヒドロキシ- $(C_1 \sim C_8)$ - アルキルスルフィニル、モノ-、ジ-、トリヒドロキシ- $(C_1 \sim C_{1,0})$ - アルカノイルオキシ- $(C_1 \sim C_{1,0})$ - アルキル、 $(C_1 \sim C_{1,1})$ - アルカノイル、場合によっては保護されたアミノ- $(C_1 \sim C_{1,1})$ - アルカノイル、ジ-

40 $(C_1 \sim C_7)$ -アルキルアミノ- $(C_2 \sim C_{11})$ -アルカノイル、 $(C_3 \sim C_6)$ -シクロアルキルカルボニル、アミノ置換された $(C_3 \sim C_6)$ -シクロアルキルカルボニル、アミノ-置換された $(C_3 \sim C_6)$ -シクロアルキルカルスルホニル、 $(C_6 \sim C_{10})$ -アリール- $(C_2 \sim C_{11})$ -アルカノイル、ベンゾイル、ベンゼンスルホニルまたは $(C_6 \sim C_{10})$ -アリール- $(C_1 \sim C_4)$ -アルキルカルボニル、-スルホニル〔これらのそれぞれは、場合によってはアミノ、ハロゲン、 $(C_1 \sim C_7)$ -アルキル、 $(C_1 \sim C_7)$ -アルコキシまたは $(C_1 \sim C_7)$ -アルコキシカルボニルに

50

より置換されていてもよい]、 $(C_1 \sim C_{10})$ - アルコキシカルボニル、置換された $(C_1 \sim C_{10})$ - アルコキシカルボニル、 $(C_6 \sim C_{14})$ - アリール - $(C_1 \sim C_6)$ - アルコキシカルボニル、 $(C_6 \sim C_{10})$ - アリール - $(C_1 \sim C_6)$ - アルキル、 $(C_3 \sim C_{10})$ - シクロアルキル - $(C_1 \sim C_6)$ - アルキル、または $(C_1 \sim C_{10})$ - アルキル [これらのそれぞれは、場合によっては保護されたアミノおよびヒドロキシルにより置換されている]、9 - フルオレニルメトキシカルボニル、ケトヘキソシル、ケトペントシル、デオキシヘキソケトシル、デオキシペントケトシル、アルドヘキソシル、アルドペントシル、デオキシヘキソアルドシル、デオキシペントアルドシル、2 - アミノ - 2 - デオキシヘキソシル、2 - アセトアミド - 2 - デオキシヘキソシル、ラクトシルまたはマルトシル [結合した糖はビラノースまたはフラノース形態にあることが可能である]、 $Het - (C_1 \sim C_6)$ - アルキル、 $Het -$ カルボニルまたはスルホニル、 $Het - (C_1 \sim C_6)$ - アルキルカルボニルまたは -スルホニル、 $Het -$ メルカブト - $(C_1 \sim C_6)$ - アルキルカルボニルまたは -スルホニル [Het は、それぞれの場合において、フリル、チエニル、ビロリル、イミダゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、ビリジル、ビリミジル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアジニル、ビロリジル、ビペリジル、ビペラジニル、モルホリノ、チオモルホリノ、テトラヒドロフリル、テトラヒドロビリル、テトラヒドロチエニル、インドリル、キノリルまたはイソキノリル [また、これらは $(C_1 \sim C_4)$ - アルキル、 $(C_1 \sim C_4)$ - アルコキシ、 $(C_1 \sim C_4)$ - アルコキシカルボニル、 $(C_1 \sim C_4)$ - アルコキシカルボニルアミノ、ヒドロキシル、アミノ、モノ - または - ジー ($C_1 \sim C_4$) アルキルアミノおよびオキシドからなる群からの1または2個の同一または異なる基により置換されていてもよい] であり、 R^2 および R^2 * が、それぞれ相互に独立して、水素、カルボキシル、 $(C_1 \sim C_6)$ - アルキル [これは、場合によっては、ヒドロキシル、 $(C_1 \sim C_4)$ - アルコキシ、 $(C_1 \sim C_4)$ - アルキルチオ、 $(C_1 \sim C_4)$ - アルキルスルフィニル、 $(C_1 \sim C_4)$ - アルカノイルオキシ、カルボキシル、 $(C_1 \sim C_4)$ - アルコキシカルボニル、アミノ、アミジノ、グアニジノ、N, N' - ジー (ベンジルオキシカルボニル) - グアニジノ、カルバモイル、 $(C_6 \sim C_{10})$ - アリール - $(C_1 \sim C_6)$ - アルコキシカルボニル、 $(C_1 \sim C_6)$ - アルコキシカルボニルアミノ、 $(C_6 \sim C_{10})$ - アリール - $(C_1 \sim C_6)$ - アルコキシカルボニルアミノからなる系からの2個までの同一または異なる基により置換されていてもよい]、 $(C_3 \sim C_{10})$ - シクロアルキル、 $(C_3 \sim C_{10})$ - シクロアルキル - $(C_1 \sim C_6)$ - アルキ

ル、 $(C_6 \sim C_{10})$ - アリール、 $(C_6 \sim C_{10})$ - アリール - $(C_1 \sim C_6)$ - アルキル [アリール部分は、それぞれの場合において場合によってはF、C1、Br、ヒドロキシル、 $(C_1 \sim C_4)$ - アルコキシ、 $(C_1 \sim C_4)$ - アルキル、 $(C_1 \sim C_4)$ - アルコキシカルボニルおよびアミノからなる系からの1、2または3個の同一または異なる基により置換されていてもよい]、または $Het - (C_1 \sim C_4)$ - アルキル [Het は、 R^1 および R^1 * に対するように定義されるかまたはフリル、ピラゾリル、ベンゾチエニル、インドリルまたはチエニルである] であり、 R^3 および R^3 * が、それ相互に独立して水素またはメチルであり、 R^4 および R^4 * が、それ相互に独立して、水素またはメチルであり、 R^5 、 R^6 および R^7 が、請求項3に記載した通りであり、 R^8 および R^8 * が、それ相互に独立して、水素、メチル、エチルまたはn - プロピルであるか、またはそれぞれ R^9 および R^9 * およびこれらを結合している原子と一緒にになって、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロインキノリンまたは2 - アザビシクロオクタン骨格を形成し、 R^0 および R^0 * が、それ相互に独立して、 R^2 および R^2 * に対するように定義されるかまたは $(C_1 \sim C_6)$ - アルカノイルオキシであるかまたはそれぞれ R^{10} および R^{10} * およびこれらを結合している原子と一緒にになって、5 ~ 7個の環員を有する環状の環系を形成するかまたはそれぞれ R^{11} および R^{11} * と一緒にになってチオクロマン系 [硫黄原子は場合によってはスルホンに酸化されていてもよい] を形成し、 R^{12} および R^{12} * が、それ相互に独立して、水素またはメチルであり、 R^{13} および R^{13} * が、請求項3に記載した通りであり、式Iの上記化合物の主鎖中の1または2個以上のアミド基 (-CONH-) が、請求項3に定義したように置換されていてもよく、 R^{14} が、水素またはメチルである請求項1 ~ 3の何れかの項記載の化合物およびその生理学的に許容し得る塩。

【請求項5】 Qが、式IIaの基であり、 R^1 および R^1 * が、それ相互に独立して、水素、カルボキシル、 $(C_1 \sim C_6)$ - アルキルスルホニル、 $(C_1 \sim C_6)$ - アルキルスルフィニル、 $(C_1 \sim C_6)$ - モノ - ジーまたはトリヒドロキシアルキルスルホニル、ヒドロキシ - $(C_1 \sim C_{10})$ - アルカノイル、モノ - ジー、トリーまたはテトラヒドロキシ - $(C_1 \sim C_4)$ - アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ - アルカノイルオキシ - $(C_1 \sim C_{10})$ - アルキル、1, 2 - ジ

アセトキシエチル、1, 2, 3-トリアセトキシプロピル、(C₁ ~ C₁) - アルカノイル、アミノ - (C₁ ~ C₁) - アルカノイル、N - (C₁ ~ C₄) - アルコキシカルボニルアミノ - (C₁ ~ C₈) - アルキル、ジ - (C₁ ~ C₇) - アルキルアミノ - (C₂ ~ C₁) - アルカノイル、(C₃ ~ C₈) - シクロアルキルカルボニル、アミノ - (C₃ ~ C₈) - シクロアルキルカルボニル、アミノ - (C₃ ~ C₈) - シクロアルキルスルホニル、フェニル、トリフェニル - (C₁ ~ C₂) - アルキル、(C₆ ~ C₁₀) - アリール - (C₁ ~ C₄) - アルキル、(C₈ ~ C₁₀) - アリール - (C₂ ~ C₁) - アルカノイル、ベンゾイルまたはベンゼンスルホニル【これらのそれぞれは、場合によっては、ハロゲン、アミノ、(C₁ ~ C₇) - アルキル、(C₁ ~ C₇) - アルコキシまたは(C₁ ~ C₇) アルコキシカルボニルにより置換されていてもよい】、ベンジルスルホニル、ベンジルスルフィニルまたはベンジルチオ【これらのそれぞれは、場合によってはハロゲン、アミノ、(C₁ ~ C₇) - アルキル、(C₁ ~ C₇) - アルコキシまたは(C₁ ~ C₇) - アルコキシカルボニルにより置換されていてもよい】、アミノ、(C₁ ~ C₄) - アルコキシカルボニルアミノ、(C₁ ~ C₁₂) - アルカノイル【これは、ヒドロキシル、アミノによって置換されておりそして場合によってはフェニルまたはシクロヘキシルにより置換されていてもよい】、場合によっては保護されていてもよいアミノ - 置換(C₆ ~ C₁₀) アリール - または(C₃ ~ C₁₀) - シクロアルキル - (C₁ ~ C₄) - アルキルまたは(C₁ ~ C₈) - アルキル、(C₁ ~ C₁₀) - アルコキシカルボニル、置換された(C₁ ~ C₁₀) - アルコキシカルボニル、(C₆ ~ C₁₄) - アリール - (C₁ ~ C₆) - アルコキシカルボニル、9-フルオレニルメトキシカルボニル、1-デオキシヘキソケトシルまたは1-デオキシペントケトシル、ヘキソシルまたはペントシル、6-デオキシヘキソシル、アミノ糖残基、ラクトシル、マルトシル【結合して糖はビラノースまたはフラノース形態にあることができる】、Het - カルボニルまたはHet - スルホニル、Het - (C₁ ~ C₈) - アルキル、Het - (C₁ ~ C₈) - アルカノイル、Het - メルカブト - (C₁ ~ C₈) - アルキルカルボニル、[Het は、それぞれの場合において、ビロリル、イミダゾリル、ビリジル、ビリミジル、ビロリジル、ビペリジルまたはモルホリノであり、そしてこれらは(C₁ ~ C₄) - アルキル、(C₁ ~ C₄) - アルコキシカルボニル、(C₁ ~ C₄) - アルコキシカルボニルアミノ、ヒドロキシル、アミノ、モノ - またはジ - (C₁ ~ C₄) - アルキルアミノからなる群からの1または2個の同一または異なる基により置換されていてもよい】であり、R² およびR²* が、それぞれ独立して、水素、カルボキシル、メチル、エチル、イソプロピル、n-ブロピ

ル、n-ブチル、イソブチル、第2ブチル、ベンチル、ヘキシル、シクロヘキシル、シクロヘンチルメチル、シクロヘキシルメチル、シクロヘブチルメチル、4-メチルシクロヘキシルメチル、1-デカヒドロナフチルメチル、2-デカヒドロナフチルメチル、フェニル、ベンジル、2-フェニルエチル、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチル、2-メチルベンジル、3-メチルベンジル、4-メチルベンジル、2, 4, 6-トリメチルベンジル、4-第3ブチルベンジル、4-第3ブトキシベンジル、4-ヒドロキシベンジル、4-メトキシベンジル、2, 4-ジメトキシベンジル、3, 4-ジヒドロキシベンジル、3, 4-ジメトキシベンジル、(ベンゾジオキソラン-4-イル)メチル、4-クロロベンジル、ヒドロキシメチル、1-ヒドロキシエチル、2-ビリジルメチル、3-ビリジルメチル、4-ビリジルメチル、2-(4-ビリジル)エチル、2-チエニルメチル、3-チエニルメチル、2-(2-チエニル)エチル、2-(3-チエニル)エチル、インドール-2-イルメチル、インドール-3-イルメチル、(1-メチルイミダゾール-4-イル)メチル、イミダゾール-4-イルメチル、イミダゾール-1-イルメチル、2-チアゾリルメチル、3-ビラゾリルメチル、4-ビリミジルメチル、2-ベンゾ[b]チエニルメチル、3-ベンゾ[b]チエニルメチル、2-フリルメチル、2-(メチルチオ)エチル、2-(メチルスルフィニル)エチル、2-(メチルスルホニル)エチルであり、R³、R³*、R⁴、R⁴*、およびR¹、R¹* およびR² が、それぞれ水素であり、R⁵ が、水素、(C₁ ~ C₈) - アルキルまたは薬学的に許容し得る陽イオンの1当量でありR⁶ が、酸素であり、R⁶ およびR⁶* が、それぞれ相互に独立して、水素であるか、またはそれぞれR⁶ およびR⁶* およびこれらを結合している原子と一緒にになって、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリンまたは2-アザビシクロオクタン骨格を形成し、R⁶ およびR⁶* が、それぞれ相互に独立して、それぞれR² およびR²* として定義されるかまたはヒドロキシル、アセトキシ、第3ブトキシメチル、3-グアニジノプロピル、カルバモイルメチル、カルバモイルエチル、カルボキシメチル、カルボキシエチル、メルカブトメチル、(1-メルカブト-1-メチル)エチル、アミノメチル、2-アミノエチル、3-アミノプロピル、4-アミノブチル、N、N-ジメチルアミノ、N、N¹-ジベンジルオキシカルボニル)グアニジノプロピル、2-ベンジルオキシカルボニルエチル、ベンジルオキシカルボニルメチルまたは4-ベンジルカルボニルアミノブチルであり、R¹、R¹* が、それぞれ相互に独立して、水素、ヒドロキシルまたはアセトキシであり、

本発明の上述した化合物の主鎖中の1または2個以上のアミド基($-CONH-$)は $-CH_2NR^{14}$ または $-CH(OH)CH_2$ により置換されていてもよく、 R^{14} が水素またはメチルである請求項1～4の何れかの項記載の化合物およびその生理学的に許容し得る塩。

【請求項6】 Q が、式IIaの基であり、

R^1 および R^1* が、それぞれ相互に独立して、水素、カルボキシル、 $(C_1 \sim C_8)$ -アルキルスルホニル、 $(C_1 \sim C_8)$ -モノ-またはジヒドロキシアルキスルホニル、モノ-、ジ-またはトリヒドロキシ- $(C_1 \sim C_8)$ -アルキル、 $(C_1 \sim C_8)$ -アルコキシカルボニル、 $(C_6 \sim C_{10})$ -アリール- $(C_1 \sim C_4)$ アルコキシカルボニル、9-フルオレニルメトキシカルボニル、 $(C_1 \sim C_4)$ -アルカノイルオキシ- $(C_1 \sim C_8)$ -アルキル、1, 2-ジアセトキシエチル、1, 2, 3-トリアセトキシプロビル、フェニル、トリフェニルメチル、 $(C_6 \sim C_{10})$ -アリール- $(C_1 \sim C_4)$ -アルキル、ベンゼンスルホニル〔これは、場合によっては、ハロゲン、アミノ、 $(C_1 \sim C_4)$ -アルキルまたはメトキシにより置換されていてもよい〕、ベンジルスルホニル、-スルフィニルまたは-チオ〔これらは、場合によってはハロゲン、アミノ、 $(C_1 \sim C_4)$ -アルキルまたはメトキシにより置換されていてもよい〕、 He t-カルボニルまたは He t-スルホニル、 He t- $(C_1 \sim C_4)$ -アルカノイル、 He t-メルカブト- $(C_1 \sim C_8)$ -アルキルカルボニル〔 He tは、それぞれの場合においてピロリル、イミダゾリル、ビリジル、ビリミジル、ピロリジル、ビペリジルまたはモルホリノでありそしてこれらの基はメチル、アミノおよび $(C_1 \sim C_4)$ -アルコキシカルボニルアミノからなる群からの1または2個の同一または異なる基により置換されていてもよい〕、アミノ- $(C_3 \sim C_8)$ -シクロアルキルカルボニル、 $(C_1 \sim C_8)$ -アルカノイル〔これは、ヒドロキシルおよびアミノにより置換されておりそして場合によってはフェニルまたはシクロヘキシルにより置換されていてもよい〕、場合によっては保護されていてもよいアミノ-置換フェニル-またはシクロヘキシル- $(C_1 \sim C_8)$ -アルキル、アミノ、 $(C_1 \sim C_4)$ -アルコキシカルボニルアミノ、ベンジルオキシカルボニルアミノ、1-デオキシヘキソケトシルまたは1-デオキシペントケトシル、ヘキソシルまたはペントシル〔結合した糖は、ピラノースまたはフラノース形態にあることができる〕であり、

R^2 および R^2* が、それぞれ相互に独立して、水素、メチル、エチル、イソプロビル、n-ブロビル、n-ブチル、イソブチル、第2ブチル、ベンチル、ヘキシル、シクロベンチルメチル、シクロヘキシルメチル、4-メチルシクロヘキシルメチル、フェニル、ベンジル、2-フェニルエチル、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチル、2-メチルベンジル、3-メチルベンジル、4-

メチルベンジル、2, 4, 6-トリメチルベンジル、4-第3ブチルベンジル、4-メトキシベンジル、3, 4-ジヒドロキシベンジル、3, 4-ジメトキシベンジル、2-ビリジルメチル、3-ビリジルメチル、4-ビリジルメチルまたは2-(4-ビリジル)エチルであり、

R^3 、 R^3* 、 R^4 、 R^4* 、 R^{10} および $R^{10}* $が、それぞれ水素であり、$$

R^5 および R^6 が、請求項5に定義したように定義されるものであり、

R^8 および R^8* が、それぞれ相互に独立して、水素であるか、またはそれそれ R^9 および R^9* およびこれらを結合している原子と一緒にになって、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリンまたは2-アザビシクロオクタン骨格を形成し、

R^9 および R^9* が、それぞれ相互に独立して、請求項5においてそれそれ R^9 および R^9* として定義した通りであり、

R^{11} および $R^{11}* $が、それぞれ相互に独立して、水素、ヒドロキシルまたはアセトキシであり本発明の上記化合物の主鎖中の1または2個以上のアミド基($-CO$ NH-)が、 $-CH_2NH$ -または $-CH(OH)CH_2$ -により置換されていてもよい請求項1～5の何れかの項記載の化合物およびその薬学的に許容し得る塩。$$

【請求項7】 *を有しているおよび*を有していない基および記号が、それぞれの場合において同一であり、 Q が、式IIaの基であり、 Y が、酸素であり、

A が、式IV〔式中、 E 、 F または G は、 Gly 、 Ala 、 Val 、 Leu 、 Ile 、 Nva 、 Nle 、 Ph e、 Tyr 、 Asp または Glu でありそして $n+o+p$ が、0または1である〕の基であり、

D が、 R^1 または式VまたはVIの基であり、

R^1 が、水素、 $(C_1 \sim C_8)$ -アルキルスルホニル、 $(C_6 \sim C_{10})$ -アリール- $(C_1 \sim C_2)$ -アルキル、トリフェニルメチル、 $(C_1 \sim C_8)$ -アルコキシカルボニル、または $(C_6 \sim C_{10})$ -アリール- $(C_1 \sim C_2)$ -アルコキシカルボニルであり、

R^2 が、水素、フェニルまたはベンジルであり、

R^3 、 R^4 、 R^8 、 R^{10} および R^{11} が水素であり、 R^6 が、酸素であり、そして R^9 が、水素、n-ブロビル、イソブロビル、n-ブチル、第2ブチル、イソブチル、ベンジル、カルボキシメチル、カルボキシエチル、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチル、2-(メチルチオ)エチル、2-(メチルスルフィニル)エチル、2-(メチルスルホニル)エチル、インドール-2-イル-メチルまたはインドール-3-イル-メチルである請求項1～6の何れかの項記載の化合物およびその生理学的に許容し得る塩。

【請求項8】 *を有しているおよび*を有していない

基および記号が、それぞれの場合において同一であり、
Qが、式 I I a の基であり、

Yが、酸素であり、

Aが式 I V [式中、E、FまたはGは、V a l、Ph e、I I e またはA s p であり、そしてn+o+pは、0または1である]の基であり、

DがR¹ または式VまたはV I の基であり、

R¹ が、水素、(C₁ ~C₈) -アルキルスルホニル、フェニル-(C₁ ~C₂) -アルキル、トリフェニルメチル、(C₁ ~C₈) -アルコキシカルボニルまたはフェニル-(C₁ ~C₂) -アルコキシカルボニルであり、

R² が、水素、フェニルまたはベンジルであり、

R³ 、R⁴ 、R⁵ 、R¹ ° およびR¹ † が、水素であり、

R⁶ が、水素または(C₁ ~C₄) -アルキルであり、R⁷ が酸素であり、そしてR⁸ が、水素、イソプロピル、第2ブチル、ベンジル、カルボキシメチル、1-ナフチルメチル、2-(メチルオ)エチルまたはインドール-2-イルメチルである請求項1~7の何れかの項記載の化合物およびその生理学的に許容し得る塩。

【請求項9】 末端カルボキシル基を有するフラグメントまたはその反応性誘導体を遊離アミノ基を有する相当するフラグメントにカップリングさせ、必要に応じて他の官能性基を保護するために一時的に導入した保護基を除去しそして必要に応じてこの方法で得られた化合物をその生理学的に許容し得る塩に変換することからなる請求項1~8の何れかの項記載の式(I)の化合物の製法。

【請求項10】 医薬としての請求項1~8の何れかの項記載の式(I)の化合物の使用。

【請求項11】 レトロウイルスプロテアーゼの阻害剤としての請求項1~8の何れかの項記載の式(I)の化合物の使用。

【請求項12】 後天性免疫不全症候群の治療のための請求項1~8の何れかの項記載の式(I)の化合物の使用。

【請求項13】 請求項1~8の何れかの項記載の化合物を含有する薬学的組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】本発明は、レトロウイルスプロテアーゼの作用を阻害する物質、該物質の製法、該物質の使用および該物質を含有する医薬に関するものである。“後天性免疫不全症候群”(AIDS)の病因学的原因は、いわゆるヒト免疫不全ウイルス(HIV)である[F. Barre-Sinoussi等、Science 220、(1983)、868~870; R. C. Gallo等、Science 224、(1984)、500~502; R. C. GalloおよびL. Montagnier, Scient. Am. 259(4)、(1984)、40~48]。HIVは、レトロウイルスでありそしてレソチウイルスの群の1種である[M. A. Gonda、F. Wong-StaalおよびR. C. Gallo, Science, 227、(1985)、173; Sonigo等、Cell, 42、(1985)、369]。

【0002】AIDS流行は、実際に、大なり小なりすべての国に広がっている。現在、約160,000の症例が、149ヶ国から世界保健機構(WHO)に報告されている。WHOは、約500,000の症例数および500~1000万の感染人数を算定している(1989年6月4~9日のモントリオールにおけるAIDSの国際会議におけるJ. M. Mannの報告; 例えは、C & EN, June 26 (1989) 7~16を参照されたい)。これまでにAIDSの治療に使用されることが、証明された唯一の物質であるジドブシン(AZT)は、多くの場合において、患者の寿命を延長することができるけれども、重大な毒性副作用を有しておりそしてそのために多くの場合において治療の中断が強いられる。さらに、AZTに対して顕著に減少された感受性を示しそしてその結果抵抗性の危険を示す最初のHIV菌株が、すでに発見されている(上記C & ENを参照されたい)。その結果、HIV治療に対する他の手段が緊急に要求されている。

【0003】HIV蛋白質は、他のレトロウイルスの蛋白質と同様に、初期に長いブレカーサーgag、polおよびenvポリ蛋白質として翻訳され[C. Dickson等、RNA Tumor Viruses (editors: R. Weiss, N. Teich, H. VarmusおよびJ. Coffin)、2nd ed., revised, 513~648頁, Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, NY]そして次に蛋白質分解により処理されて構造蛋白質(p17(MA)、p24(CA)、p7(NC)およびp6)、酵素[プロテアーゼ(PR)、逆転写酵素(RT)およびインテグラーゼ(IN)]および外殻蛋白質(gp120(SU)およびgp41(TM))が与えられる(命名法: J. Leis等、J. Virol. 62、(1988)、(1808~1809))。gagおよびpolポリ蛋白質の開裂は、ウイルス的にコードされたプロテアーゼにより行われると推測される。プロテアーゼをコードする範囲の突然変異は、非感染ウイルス粒子に導かれる[N. E. Kohl等、Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85、(1988)、4686~4690]。

【0004】HIVプロテアーゼは、99個のアミノ酸からなりそして明らかに、68~69および167~168の位置における2個のPhe-Pro結合の加水分解によってpolポリ蛋白質から自己脱離される[M.

C. Graves, J. J. Lim, E. P. Heim * 1. Acad. Sci. USA 85 (1988), 2
erおよびR. A. Kramer, Proc. Nat. 449~2453;

J. Hansen, S. Billich, T. Schulze, S. SukrowおよびK. Mölling, EMBO J. 7

(1988), 1785~1791; E. P. Lill
ehoj等, J. Virology 62 (1988)
3053~3053; J. Schneiderおよび
S. B. H. Kent, Cell 54 (1988) 3
63~368]。

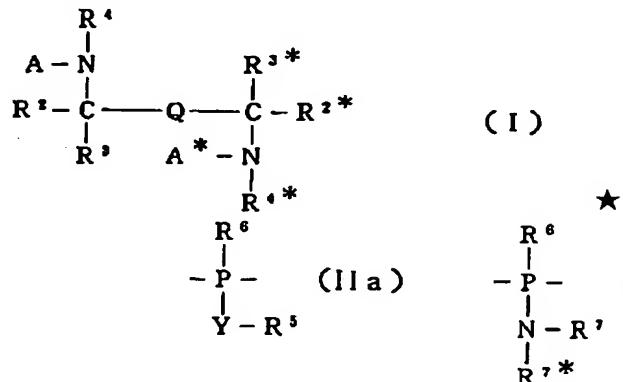
【0005】今まで、僅かな数のHIVプロテアーゼの阻害剤が、文献に開示されているにすぎない。最初の代表的なものは、約0.5ミリモルのIC₅₀を有するペプスタチンA [I. Katoh, T. Yasunaga, Y. IkawaおよびY. Yosinaka, Nature, 329 (1987), 654~656] である。

【0006】逆転写酵素の活性度の減少を起こすことができる [K.v.d. Helm, L. Görtler,

J. EberleおよびF. Deinhardt, FEBS Lett., 247, (1989), 349~352]。酵素試験において非常に有効にHIVプロテアーゼを阻害する新規な構造の級の化合物が、見出された。

【0007】本発明は、式I

【化5】



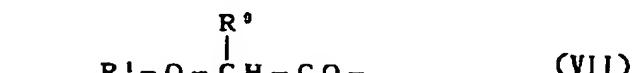
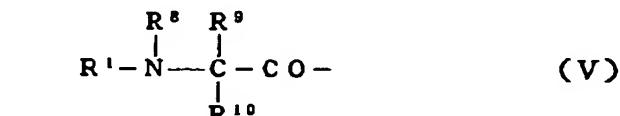
の基でありYは、酸素または硫黄でありそしてmは0、1または2であり、Aは、式IV

D-(E)_n-(F)_m-(G)_p-IV

の基でありそしてA*は式IV*

D*-(E*)_n-(F*)_m-(G*)_p-IV*
の基であり、E、E*、F、F*、GおよびG*は、それ各自に独立して、天然または非天然のアミノ酸、アザアミノ酸またはイミノ酸であり、n、n*、o、o*、pおよびp*は、それぞれ相互に独立して0または1であり、Dは、R¹または式V、VIまたはVII

【化7】



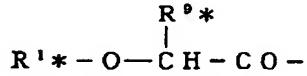
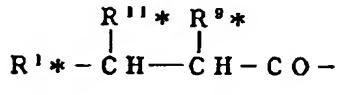
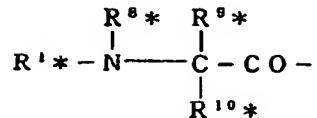
の基であり、そしてD*はR¹*または式V*、VI*またはVII*

【化8】

※る。それから、適度～良好な活性度を有する僅かな数の他の阻害剤が報告されている [S. Billich等, J. Biol. Chem. 34, (1988), 17905~17098; M. Moore等, Biophys. Res. Comm., 159, (1989), 420~425; A. D. Richards, R. Roberts, B. M. Dunn, M. C. GravesおよびJ. Kay, FEBS Lett., 247 (1989), 113~117]。

【0008】上記式においてQは、式IIa、IIbまたはIIc

【化6】



の基であり、 R^1 および $\text{R}^1 *$ は、それぞれ相互に独立して (a) 水素、カルボキシル、($\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$) - アルキル [該アルキルは、場合によっては単一的にまたは二重的に不飽和であってもよくそして場合によっては、メルカブト、ヒドロキシル、($\text{C}_1 \sim \text{C}_7$) - アルコキシ、カルバモイル、($\text{C}_1 \sim \text{C}_8$) - アルカノイルオキシ、カルボキシル、($\text{C}_1 \sim \text{C}_7$) - アルコキシカルボニル、F、C1、Br、I、アミノ、場合によっては1、2または3個の ($\text{C}_1 \sim \text{C}_8$) - アルキル基により置換されていてもよいアミジノ、場合によっては1または2個のベンジルオキシカルボニル基によりまたは1、2、3または4個の ($\text{C}_1 \sim \text{C}_8$) - アルキル基により置換されていてもよいグアニジノ、($\text{C}_1 \sim \text{C}_7$) - アルキルアミノ、ジ - ($\text{C}_1 \sim \text{C}_7$) - アルキルアミノ、($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$) - アルコキシカルボニルアミノ、($\text{C}_7 \sim \text{C}_{10}$) - アルアルコキシカルボニル、($\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$) - アルアルコキシカルボニルアミノ、フェニル - ($\text{C}_1 \sim \text{C}_4$) - アルコキシ、9-フルオレニルメトキシカルボニルアミノ、($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$) - アルキルスルホニル、($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$) - アルキルスルフィニル、($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$) - アルキルチオ、ヒドロクスアミノ、ヒドロクスイミノ、スルファモイル、スルホ、カルボキサミド、ホルミル、ヒドラゾノ、イミノ、基 $\text{CONR}^{1,2}$ $\text{R}^{1,3}$ または $\text{CONR}^{1,2} * \text{R}^{1,3} *$ の基からなる3個までの同一または異なる基により、3個までのフェニルにより、6個までのヒドロキシルによりまたは5個までの ($\text{C}_1 \sim \text{C}_8$) - アルカノイルオキシにより置換されていてもよい]、一、二または三環式 ($\text{C}_3 \sim \text{C}_{10}$) - シクロアルキル、($\text{C}_3 \sim \text{C}_{10}$) - シクロアルキル - ($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$) - アルキル [式中、シクロアルキル部分は、それぞれの場合において、場合によっては、F、C1、Br、I、カルボキシル、カルバモイル、カルボキシメトキシ、ヒドロキシル、($\text{C}_1 \sim \text{C}_7$) - アルコキシ、($\text{C}_1 \sim \text{C}_7$) - アルキル、($\text{C}_1 \sim \text{C}_7$) - アルキルオキシカルボニル、アミノ、($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$) - アルキルアミノ - ($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$) - アルキルアミノ - ($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$) - アルキル、ジ - ($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$) - アルキルアミノ - ($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$) - アルキル、アミジノ、ヒドロクスアミノ、ヒドロクスイミノ、ヒドラゾノ、イミノ、グアニジノ、($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$) - アルコキシスルホニル、($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$) - アルコキシスル

(V *)

(VI *)

(VII *)

フィニル、($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$) - アルコキシカルボニルアミノ、($\text{C}_6 \sim \text{C}_{10}$) - アリール - ($\text{C}_1 \sim \text{C}_4$) - アルコキシカルボニルアミノ、($\text{C}_1 \sim \text{C}_7$) - アルキルアミノ、ジ - ($\text{C}_1 \sim \text{C}_7$) - アルキルアミノおよびトリフルオロメチルからなる系からの1または2個の同一または異なる基により置換されていてもよい]、($\text{C}_6 \sim \text{C}_{10}$) - アリール、($\text{C}_6 \sim \text{C}_{10}$) - アリール - ($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$) - アルキルまたは ($\text{C}_6 \sim \text{C}_{10}$) アリール - ($\text{C}_3 \sim \text{C}_8$) - シクロアルキル [式中、アリール部分は、それぞれの場合において、場合によっては、F、C1、Br、I、ヒドロキシル、モノ - 、ジ - またはトリヒドロキシ - ($\text{C}_1 \sim \text{C}_4$) - アルキル、トリフルオロメチル、ホルミル、カルボキサミド、モノ - またはジ - ($\text{C}_1 \sim \text{C}_4$) - アルキルアミノカルボニル、ニトロ、($\text{C}_1 \sim \text{C}_7$) - アルコキシ、($\text{C}_1 \sim \text{C}_7$) - アルキル、($\text{C}_1 \sim \text{C}_7$) - アルコキシカルボニル、アミノ、($\text{C}_1 \sim \text{C}_7$) - アルキルアミノ、ジ - ($\text{C}_1 \sim \text{C}_7$) アルキルアミノ、カルボキシル、カルボキシメトキシ、アミノ ($\text{C}_1 \sim \text{C}_7$) - アルキル、($\text{C}_1 \sim \text{C}_7$) - アルキルアミノ - ($\text{C}_1 \sim \text{C}_7$) - アルキル、ジ - ($\text{C}_1 \sim \text{C}_7$) - アルキルアミノ - ($\text{C}_1 \sim \text{C}_7$) - アルキル、($\text{C}_1 \sim \text{C}_7$) - アルコキシカルボニルメトキシ、カルバモイル、スルファモイル、($\text{C}_1 \sim \text{C}_7$) - アルコキシスルホニル、($\text{C}_1 \sim \text{C}_8$) - アルキルスルホニル、スルホ - ($\text{C}_1 \sim \text{C}_8$) - アルキル、グアニジノ - ($\text{C}_1 \sim \text{C}_8$) - アルキルおよび ($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$) - アルコキシカルボニルアミノからなる系からの1、2または3個の同一または異なる基により置換されていてもよい]、Het、Het - ($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$) - アルキル、Het - ($\text{C}_3 \sim \text{C}_8$) シクロアルキル、Het - ($\text{C}_3 \sim \text{C}_8$) - シクロアルキル - ($\text{C}_1 \sim \text{C}_4$) - アルキル、Het - ($\text{C}_3 \sim \text{C}_8$) - シクロアルコキシ - ($\text{C}_1 \sim \text{C}_4$) - アルキル、Het - チオ - ($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$) - アルキル、Het - チオ - ($\text{C}_3 \sim \text{C}_8$) - シクロアルキル、Het - チオ - ($\text{C}_3 \sim \text{C}_8$) - シクロアルキル - ($\text{C}_1 \sim \text{C}_4$) - アルキル [Hetは、それぞれの場合において、5~7員の一環式環系または8~10員の二環式環系の基であり、該基はベンゾ - 縮合していくよく、芳香族性であってもよく、部分的にまたは完全に水素添加されたものであってもよく、異種元

素としてN、O、S、NO、SO、SO₂からなる群からの1、2、3または4個の異なる基を含有していてもよく、1~6個のヒドロキシルにより置換されていてもよくそして場合によっては、(a₁)において(C₆~*
(a₂) 式V I I IまたはV I I I*

R^{1~6}-W (V I I I)

〔式中、R^{1~6}およびR^{1~6}*は、それぞれ(a₁)においてR¹およびR^{1~6}*として定義した通りでありそしてWまたはW*は、CO、-CS-、-O-CO-、-SO₂-、-SO-、-S-、-NH SO₂-、-NH CO-、-CH(OH)-、-N(OH)-または-CO-V-（式中、Vは1~10個のアミノ酸を有するペプチドである）である〕の基であるか、またはR¹およびR^{1~6}*が、相互に独立して、それぞれR^{1~6}およびR^{1~6}*およびそれらを結合している原子と一緒にになって、5~12個の環員を有しそして炭素は別として1個の硫黄原子（この原子は場合によってはスルホキシドまたはスルホンに酸化されてもよい）を含有していてもよいまたは二環式の飽和または部分的に不飽和の環系を形成するか、または(a₃)天然に存在するアルドテトロース、アルドベントース、アルドヘキソース、ケトベントース、ケトヘキソース、デオキシアルドース、アミノアルドースおよびオリゴサッカライドおよびこれらの立体異性体から誘導されたグリコシル基、好ましくはグルコフランノシルまたはグルコビラノシル基であり、R²およびR²*は、相互に独立して、(a₁)または(a₂)においてそれぞれR¹およびR^{1~6}*として定義した通りであるかまたはそれぞれR⁴およびR^{4~6}*およびこれらを結合している原子と一緒にになって、5~12個の環員を有するまたは二環式の飽和または部分的に不飽和の環系を形成するかまたはそれぞれR³およびR^{3~6}*およびこれらを結合している原子と一緒にになって、3~12個の環員を有する環状の飽和または部分的に不飽和の環系を形成し、R³およびR^{3~6}*は、それぞれ相互に独立して、水素または(C₁~C₆)ーアルキルであり、R⁴およびR^{4~6}*は、それぞれ相互に独立して、水素または(C₁~C₆)ーアルキルであり、R⁵は、水素、(C₁~C_{2~6})ーアルキル、(C₂~C_{2~6})ーアルケニルまたはアルキニル、(C₇~C_{2~6})ーアリールアルキル、(C₆~C_{2~6})ーアリール、(C₃~C₆)ーシクロアルキル〔該基は場合によってはヒドロキシル、アルコキシ、カルボキシル、アルカノイルオキシ、アルコキシカルボニル、F、C1、Br、I、アミノ、アルキルアミノまたはジアルキルアミノからなる系からの種々な基により置換されていてもよい〕、葉学的に許容し得る陽イオンの1当量またはホスフェートプロドラッグであり、R⁶は、酸素または硫黄であり、R⁷およびR^{7~6}*は、それぞれ相互に独立して、水素、(C₇~C_{1~2})ーアルキル、(C₂~C_{2~6})ーアルケニルまたはアルキニル、(C₆~C_{2~6})ーアリー

*C_{1~4})ーアリールに対して定義したようにおよび（または）オキソによりモノー、ジーまたはトリ置換されていてもよい〕または基NR^{1~2}R^{1~3}またはNR^{1~2}*R^{1~3}*であるか、または

R^{1~6}*-W* (V I I I*)

ル、(C₇~C_{2~6})ーアリールアルキル〔これらの基のそれぞれは場合によっては、ヒドロキシル、アルコキシ、カルボキシル、アルカノイルオキシ、アルコキシカルボニル、F、C1、Br、I、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノからなる系からの種々な基により置換されていてもよい〕であるかまたは一緒にになって2~6個の炭素原子を有する環を形成し、R⁸およびR^{8~6}*は、それぞれ相互に独立して、水素または(C₁~C₆)ーアルキルであるか、または、それぞれR⁸およびR^{8~6}*およびこれらを結合している原子と一緒にになって5~12個の環員を有するまたは二環式の飽和または部分的に不飽和の環系を形成し、R⁹およびR^{9~6}*は、それぞれ相互に独立して、それぞれ(a₁)においてR¹およびR^{1~6}*として定義した通りであるか、それヒドロキシルまたは(C₁~C₄)ーアルカノイルオキシであるか、または、それぞれR^{1~6}およびR^{1~6}*およびこれらを結合している原子と一緒にになって3~12個の環員を有する環状の飽和または部分的に不飽和の環系を形成するか、または、それぞれR^{1~6}およびR^{1~6}*およびこれらを結合している原子と一緒にになって、5~12個の環員を有しそして炭素は別として、また、1個の硫黄原子（これは場合によってはスルホキシドまたはスルホンに酸化されてもよい）を含有していてもよいまたは1個の窒素原子を含有していてもよいまたは二環式の飽和または部分的に不飽和の環系（環系は場合によってはアミノにより置換されていてもよい）を形成し、R^{1~6}およびR^{1~6}*は、それぞれ相互に独立して、水素または(C₁~C₆)ーアルキルであり、R^{1~6}およびR^{1~6}*は、それぞれ相互に独立して、水素、ヒドロキシル、(C₁~C₄)ーアルカノイルオキシまたは(C₁~C₆)ーアルキルであり、R^{1~2}、R^{1~2}*、R^{1~3}およびR^{1~3}*は、それぞれ相互に独立して、水素、(C₁~C₆)ーアルキル〔該アルキル基は、アミノ、(C₁~C₄)ーアルキルアミノ、ジー(C₁~C₄)ーアルキルアミノ、メルカブト、カルボキシル、ヒドロキシルまたは(C₁~C₄)ーアルコキシにより置換されていてもよい〕、(C₃~C₁)ーシクロアルキル、(C₁~C₄)ーアルコキシカルボニル、(C₆~C_{1~4})ーアリール、(C₆~C_{1~4})ーアリールー(C₁~C₄)ーアルコキシカルボニル〔これらの基のそれぞれは、R¹およびR^{1~6}*に対して記載したようにアリール部分において置換されていてもよい〕、HetまたはHet-(C₁~C₄)ーアルキル〔HetはR¹およびR^{1~6}*に対して記載したように定

義される]であるか、または、R¹~²およびR¹~³またはR¹~²*およびR¹~³*は、これらを結合している窒素原子と一緒にになって、炭素以外の他の環員として、また、1または2個の窒素原子、1個の硫黄原子または1個の酸素原子を含有していてもよいそして(C₁~C₄)~アルキルにより置換されていてもよい一環式または二環式の飽和または部分的に不飽和または芳香族性の環系を形成し、式Iの上記化合物の主鎖中の1個または2個以上のアミド基(-CONH-)は、-CH₂NR¹~⁴-、-CH₂S-、-CH₂O-、-OCH₂-、-CH₂CH₂-、-CH=CH-(シスおよびトランス)、-COCH₂-、-CH(OH)CH₂-、-CH₂SO-、-CH₂SO₂-、-COO-、-P(O)(OR¹~⁵)CH₂-および-P(O)(OR¹~⁵)NH-によってまたはさもなければ逆極性のアミド基(-NHCO-)によって置換されていてもよく、R¹~⁴およびR¹~⁵は、それぞれ相互に独立して、水素または(C₁~C₄)~アルキルである。

【0009】明細書の説明において使用される命名法は、アミノ酸に対する一般的な実施化に従う、換言すれば、アミノ基はそれぞれのアミノ酸の左にありそしてカルボキシル基はそれぞれのアミノ酸の右にある。相当する説明は、アザアミノ酸およびイミノ酸にも適用される。

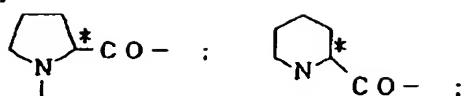
【0010】カイラル性である天然または非天然のアミノ酸は、DまたはL形態で存在する。D-アミノ酸が好みしい。以下の例をあげることができる。A ad、Ab u、γAbu、ABz、2ABz、εAca、Ach、Acp、Adpd、Ahb、Aib、βAib、A1 a、βAla、ΔAla、Alg、A11、Ama、A mt、Ape、Apm、Apr、Arg、Asn、As p、Asu、Aze、Azi、Bai、Bph、Ca n、Cit、Cys、(Cys)₂、Cyta、Daa d、Dab、Dadd、Dap、Dapm、Dasu、Djen、Dpa、Dtc、Fel、Gln、Glu、Gly、Guv、hAla、hArg、hCys、hG ln、hGlu、His、hIle、hLeu、hLy s、hMet、hPhe、hPro、hSer、hTh r、hTrp、hTyr、Hyl、Hyp、3Hyp、Ile、Ise、Iva、Kyn、Lant、Lcn、Leu、Lsg、Lys、βLys、ΔLys、Met、Mim、Min、nArg、Nle、Nva、Oly、Orm、Pan、Pec、Pen、Phe、Ph g、Pic、Pro、ΔPro、Pse、Pya、Py r、Pza、Qin、Ros、Sar、Sec、Se m、Ser、Thi、βThi、Thr、Thy、Th x、Tia、Tle、Tly、Trp、Trta、Ty r、Val、Nal、Tbg、Npg、Chg、Thi a(例えば、Houben-Weyl, Methode n der organischen Chemie

(Methods of Organic Chemistry), Volume XV/1および2, Stuttgart, 1974を参照されたい]。

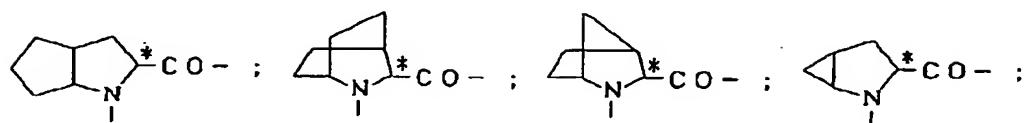
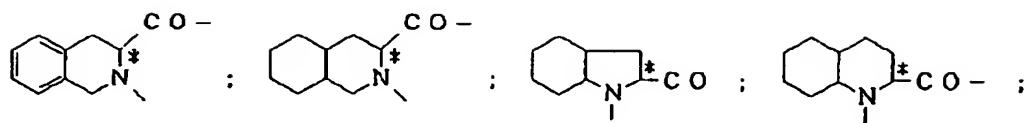
【0011】アザアミノ酸は、中心の-CHR-または-CH₂-単位が-NR-または-NH-より置換された天然または非天然アミノ酸である。イミノ酸は、一般に、アミノ基がモノ置換された天然または非天然アミノ酸を意味する。この点に関して、特に、場合によっては前述したように置換されていてもよい(C₁~C₈)~アルキルにより置換された化合物をあげることができる。また、次の群からの複素環式化合物が適している。

ビロリジン-2-カルボン酸；
 ピペリジン-2-カルボン酸；
 1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸；
 デカヒドロイソキノリン-3-カルボン酸；
 オクタヒドロインドール-2-カルボン酸；
 デカヒドロキノリン-2-カルボン酸；
 オクタヒドロシクロベンタ[b]ビロール-2-カルボン酸；
 2-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-カルボン酸；
 2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-3-カルボン酸；
 2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボン酸；
 2-アザスピロ[4.4]ノナン-3-カルボン酸；
 2-アザスピロ[4.5]デカン-3-カルボン酸；
 スピロ[(ビシクロ[2.2.1]-ヘプタン)-2, 3-ビロリジン-5-カルボン酸]；
 スピロ[(ビシクロ[2.2.2]オクタン)-2, 3-ビロリジン-5-カルボン酸]；
 2-アザトリシクロ[4.3.0.1⁶.⁸]デカン-3-カルボン酸；
 デカヒドロシクロヘプタ[b]ビロール-2-カルボン酸；
 デカヒドロシクロオクタ[b]ビロール-2-カルボン酸；
 オクタヒドロシクロベンタ[c]ビロール-2-カルボン酸；
 オクタヒドロイソインドール-1-カルボン酸；
 2, 3, 3a, 4, 6a-ヘキサヒドロシクロベンタ[b]ビロール-2-カルボン酸；
 2, 3, 3a, 4, 5, 7a-ヘキサヒドロインドール-2-カルボン酸；
 テトラヒドロチアゾール-4-カルボン酸；
 イソキサゾリジン-3-カルボン酸；
 ピラゾリジン-3-カルボン酸；
 ヒドロキシプロリン-2-カルボン酸；(これらはすべて場合によっては置換されていてもよい)

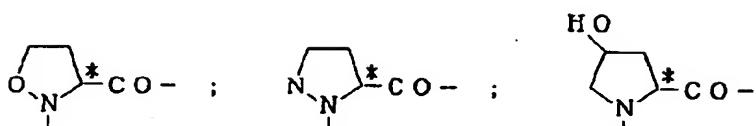
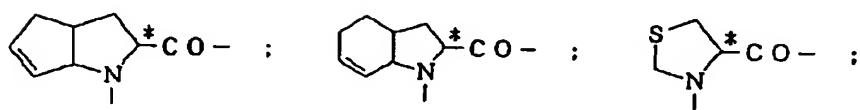
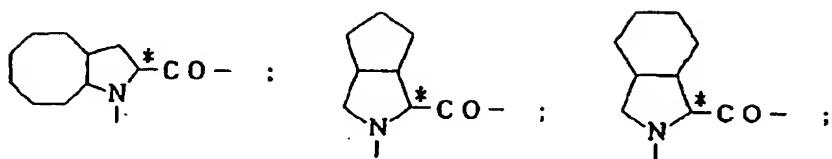
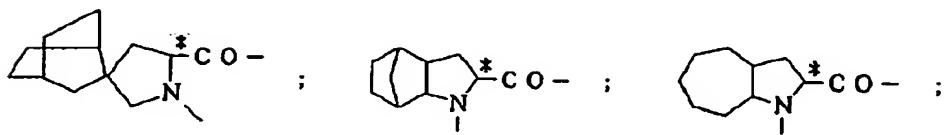
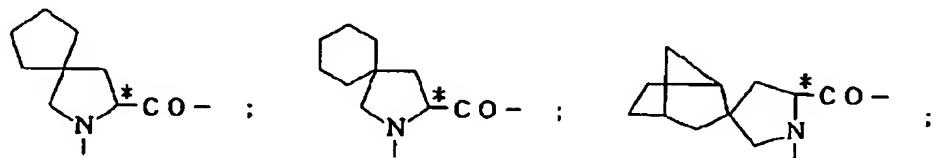
[0012]



* * [化9]



[化10]



[0013] 上述したグリコシルは、特に、微生物、植物、動物またはヒト中に存在する天然のD-またはL-モノサッカライド、例えばリボース (Rib)、アラビノース (Ara)、キシロース (Xyl)、リキソース (Lyx)、アロース (All)、アルトロース (Alt) 50

t)、グルコース (Glc)、マンノース (Man)、グロース (Glu)、イドース (Ido)、ガラクトース (Gal)、タロース (Tal)、エリスロース (Ery)、スレオース (Thr)、ブシコース (Ps)、フラクトース (Fru)、ソルボース (Sor)

r)、タガトース (Tag)、キシリロース (Xy u)、フコース (Fuc)、ラムノース (Rha)、オリボース (Oli)、オレオース (Olo)、ミカロース (Myo)、ロードサミン (RN)、N-アセチルグルコサミン (GlcNAc)、N-アセチルガラクトサミン (GalNAc)、N-アセチルマンノサミン (ManNAc) またはジサッカライド、例えばマルトース (Mal)、ラクトース (Lac)、セロビオース (Cel)、ゲンチビオース (Gen)、N-アセチルラクトサミン (LacNAc)、チトビオース (Chi t)、 β -ガラクトビラノシル-(1-3)-N-アセチルガラクトサミンおよび β -ガラクトビラノシル-(1-3)-または-(1-4)-N-アセチルグルコサミンおよびそれらの合成誘導体、例えば2-デオキシ-、2-アミノ-、2-アセトアミド-または2-ハロゲノ-好ましくはプロモーおよびヨード-糖から誘導される。

【0014】式(I)の化合物のカイラルティーの中心は、RまたはSまたはR、S配置を有す。アルキルは、直鎖状であってもまたは分枝鎖状であってもよい。相当する説明は、それから誘導された基、例えばアルコキシ、アルキルチオ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルカノイル、およびアルアルキルにも適用される。シクロアルキルは、また、例えば4-メチルシクロヘキシルまたは2、3-ジメチルシクロベンチルのようなアルキル-置換された基を意味する。ビシクロアルキルまたはトリシクロアルキルは、場合によっては非対称的に分布された二重結合を含有していてもよいそして場合によっては、また、非環式の脂肪族側鎖により置換されていてもよい同素環式の脂肪族の非芳香族性基を意味する。この型の基が、構成されている2個または3個の環は、縮合しているかまたはスピロー結合しておりそして環炭素原子または側鎖炭素原子により結合している。これらの基の例は、ボルニル、ノルボルニル、ビナニル、ノルビナニル、カラニル、ノルカラニル、ツージャニル、アダマンチル、ビシクロ[3.3.0]オクチル、ビシクロ[4.4.0]デシル、ビシクロ[1.1.0]ブチル、スピロ[3.3]ヘプチル置換分である。

【0015】もしも該環状基が1個より多くの置換分を有する場合は、これらは相互に関してシスおよびトランスであることができる。 $(C_1 \sim C_4)$ -アリールは、例えば、フェニル、ナフチル、ビフェニリルまたはフルオレニルである。フェニルおよびナフチルが好ましい。相当する説明は、それから誘導された基、例えばアリールオキシ、アロイル、アルアルキルおよびアルアルコキシにも適用される。アルアルキルは、限定されるものではないが例えばベンジル、1-および2-ナフチルメチルのような $(C_1 \sim C_6)$ -アルキルに結合した非置換または置換された $(C_1 \sim C_6)$ -アリール基を

意味する。

【0016】上述した定義の意義内のHet基は、ビロリル、フリル、チエニル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、テトラゾリル、ビリジル、ピラジニル、ピリミジニル、インドリル、イソインドリル、インダゾリル、フタラジニル、キノリル、イソキノリル、キノキサリニル、キナゾリニル、シンノリニル、 β -カルボリニルまたはこれらの基のベンゾ-縮合したシクロベンター、シクロヘキサーまたはシクロヘプター-縮合誘導体である。これらの複素環式基は、1個の窒素原子上においてオキシド、 $(C_1 \sim C_4)$ -アルキル、例えばメチルまたはエチル、フェニル- $(C_1 \sim C_4)$ -アルキル、例えばベンジルによりおよび(または)1または2個以上の炭素原子上において $(C_1 \sim C_4)$ -アルキル、例えばメチル、フェニル、フェニル- $(C_1 \sim C_4)$ -アルキル、例えばベンジル、ハロゲン、ヒドロキシル、 $(C_1 \sim C_4)$ -アルコキシ、例えばメトキシ、フェニル- $(C_1 \sim C_4)$ -アルコキシ、例えばベンジルオキシまたはオキソにより置換されていてもよくそして部分的または完全に飽和であってもよい。このような基の例は、2-または3-ビロリル、フェニルビロリル、例えば4-または5-フェニル-2-ビロリル、2-フリル、2-チエニル、4-イミダゾリル、メチルイミダゾリル、例えば1-メチル-2-、4-または5-イミダゾリル、1、3-チアゾール-2-イル、2-、3-または4-ビリジル、2-、3-または4-ビリジル1-オキシド、2-ピラジニル、2-、4-または5-ピリミジニル、2-、3-または5-インドリル、置換された2-インドリル、例えば1-メチル-、5-メチル-、5-メトキシ-、5-ベンジルオキシ-、5-クロロ-または4、5-ジメチル-2-インドリル、1-ベンジル-2-または3-インドリル、4、5、6、7-テトラヒドロ-2-インドリル、シクロヘプタ[b]-5-ビロリル、2-、3-または4-キノリル、1-、3-または4-イソキノリル、1-オキソ-1、2-ジヒドロ-3-イソキノリル、2-キノキサリニル、2-ベンゾフラン、2-ベンゾキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾ[e]インドール-2-イルまたは β -カルボリン-3-イルである。

【0017】部分的に水素添加されたまたは完全に水素添加された複素環式環の例は、ジヒドロビリジニル、ビロリジニル、例えば2-、3-または4-N-メチルビロリジニル、ビペラジニル、モルホリノ、チオモルホリノ、テトラヒドロチエニル、ベンゾジオキソラニルである。

【0018】ハロゲンは、弗素、塩素、臭素または沃素、特に弗素または塩素である。式(I)の化合物の塩は、特に、薬学的に使用することのできるまたは非毒性の塩である。この型の塩は、例えば、アルカリ金属また

はアルカリ土類金属、例えばNa、K、MgおよびCaまたは生理学的に許容し得る有機アミン、例えばトリエチルアミンおよびトリス(2-ヒドロキシエチル)アミンを使用して、酸基、例えばカルボキシルを含有する式(I)の化合物により形成される。

【0019】塩基性基、例えばアミノ基またはグアニジノ基を含有する式(I)の化合物は、例えば塩酸、硫酸または磷酸のような無機酸および例えば酢酸、クエン酸、安息香酸、マレイン酸、フマール酸、酒石酸およびp-トルエンスルホン酸のような有機カルボン酸またはスルホン酸と塩を形成する。

【0020】ホスフェートプロドラッグは、例えばH. Bundgaard "Design of Prodrugs" Elsevier Amsterdam 1985, 70頁以下に記載されている。このようなプロドラッグ形態の例は、グリセリルエステル、1, 2-ジ脂肪酸グリセリルトリエステル、O-アシルオキシアルキルエステルおよび1-メチル-2-ニトロエチルエステルである。好ましい薬学的に許容し得る陽イオンは、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、アルミニウム、リチウム、アンモニウムおよびトリエチルアンモニウムである。

【0021】式Iの好ましい化合物は、*を有するおよび有していない基および記号がそれとの場合において同一である化合物である。さらに、式Iの特に好ましい化合物は、Qが式IIaまたはIIbの基であり、Yが酸素または硫黄であり、A、A*、D、D*、n、n*、o、o*、pおよびp*が前述した通りであり、E、E*、F、F*、GおよびG*が、それぞれ独立して、天然または非天然の α -アミノ酸または α -イミノ酸であり、R¹およびR¹*が、それ相互に独立して、(a₁)水素、カルボキシル、(C₁~C₁₂)アルキル〔該アルキルは、場合によっては單一的に不飽和であってもよくして場合によっては、ヒドロキシル、(C₁~C₄)アルコキシ、カルバモイル、(C₁~C₈)アルカノイルオキシ、カルボキシル、(C₁~C₄)アルコキシカルボニル、F、アミノ、(C₁~C₇)アルキルアミノ、ジー(C₁~C₇)アルキルアミノ、(C₁~C₈)アルコキシカルボニルアミノ、ベンジルオキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニルアミノ、9-フルオレニルメトキシカルボニルアミノ、(C₁~C₄)アルキルスルホニル、基CO*(a₂)式VIIIまたはVIII* R¹*-W (VIII*)

〔式中、R¹*およびR¹*はそれぞれ(a₁)おいてR¹およびR¹*として定義した通りでありそしてWおよびW*はそれぞれ-CO-、-O-CO-、-SO₂-、-SO-、-S-、-NHCO-または-CH(OH)-である〕の基であるか、またはR¹およびR¹*が、相互に独立して、それぞれR¹*およびR¹*

*NR¹*R¹*またはCONR¹*R¹*からなる系からの2個までの同一または異なる基により、3個までのフェニルにより、6個までのヒドロキシルによりまたは4個までの(C₁~C₈)アルカノイルオキシにより置換されていてもよい]、一または二環式(C₃~C₁₂)シクロアルキル、(C₃~C₁₂)シクロアルキル-(C₁~C₈)アルキル〔シクロアルキル部分は、それぞれの場合において、場合によっては、F、カルボキシル、ヒドロキシル、(C₁~C₇)アルコキシ、(C₁~C₄)アルキル、(C₁~C₄)アルコキシカルボニル、アミノ、(C₁~C₈)アルコキシカルボニルアミノ、ベンジルオキシカルボニルアミノ、(C₁~C₄)アルキルアミノおよびジー(C₁~C₄)アルキルアミノからなる系からの1または2個の同一または異なる基により置換されていてもよい]、(C₆~C₁₀)アリール、(C₆~C₁₀)アリール-(C₁~C₈)アルキル〔アリール部分は、それぞれの場合において場合によってはF、Cl、Br、ヒドロキシル、ヒドロキシ-(C₁~C₄)アルキル、カルボキサミド、モノーまたはジー(C₁~C₄)アルキルアミノカルボニル、(C₁~C₄)アルコキシ、(C₁~C₄)アルキル、(C₁~C₄)アルコキシカルボニル、アミノ、(C₁~C₄)アルキルアミノ、ジー(C₁~C₄)アルキルアミノ、カルボキシル、カルバモイル、(C₁~C₄)アルコキシカルボニルアミノからなる系からの1、2または3個の同一または異なる基により置換されていてもよい]、Het、Het-(C₁~C₈)アルキル、Het-(C₆~C₈)シクロアルキル、Het-チオ-(C₁~C₄)アルキル、Het-チオ-(C₅~C₆)シクロアルキル〔Hetはそれぞれの場合において5~6員の一環式または8~10員の二環式環系(これは芳香族のものであって部分的に水素添加または完全に水素添加されていてもよく、異種元素としてN、O、S、NO、SO、SO₂からなる群からの1、2、3または4個の異なる基を含有していてもよく、1~4個のヒドロキシルにより置換されていてもよくして場合によっては(a₁)において(C₆~C₁₀)アリールに対して定義したようにモノーまたはジー置換されていてもよい)の基である〕または基NR¹*R¹*またはNR¹*R¹*であるか、または

R¹*-W* (VIII*)

*およびこれらを結合している原子と一緒にになって、5~8個の環員を有しそして炭素は別として、また、1個の硫黄原子(これは場合によってはスルホキシドまたはスルホンに酸化されていてもよい)を含有していてもよい一環式の飽和または部分的に不飽和の環素を形成するか、または(a₃)上述したようなグリコシル基であ

り、 R^2 および R^2 *が、それぞれ相互に独立して、
(b₁) 水素、カルボキシル、(C₁ ~ C₁₀) - アルキル〔該アルキルは、場合によっては單一的にまたは二重的に不飽和であってもよくそして場合によってはヒドロキシル、(C₁ ~ C₇) - アルコキシ、(C₁ ~ C₇) - アルキルチオ、(C₁ ~ C₇) - アルキルスルフィニル、(C₁ ~ C₇) - アルキルスルホニル、(C₁ ~ C₇) - アルカノイルオキシ、カルボキシル、(C₁ ~ C₇) - アルコキシカルボニル、C₁、Br、アミノ、アミジノ、グアニジノ、N、N' - ジー(ベンジルオキシカルボニル) - グアニジノ、カルバモイル、(C₁ ~ C₁₅) - アルアルコキシカルボニル、(C₁ ~ C₅) - アルコキシカルボニルアミノ、(C₁ ~ C₅) - アルアルコキシカルボニルアミノまたは9 - フルオレニルメトキシカルボニルアミノからなる系からの3個までの同一または異なる基により置換されていてもよい〕、(C₃ ~ C₁₂) - シクロアルキル、(C₃ ~ C₁₂) - シクロアルキル - (C₁ ~ C₃) - アルキル、(C₈ ~ C₁₄) - アリール、(C₈ ~ C₁₄) - アリール - (C₁ ~ C₃) - アルキル〔アリール部分は、それとの場合において場合によっては、F、C₁、Br、I、ヒドロキシル、(C₁ ~ C₇) - アルコキシ、(C₁ ~ C₇) - アルキル、(C₁ ~ C₇) - アルコキシカルボニル、アミノおよびトリフルオロメチルからなる系からの1、2または3個の同一または異なる基により置換されていてもよい〕、Het - (C₁ ~ C₈) - アルキル〔Hetは、環員として少なくとも1個の炭素原子、1 ~ 4個の窒素原子および(または)1 ~ 2個の硫黄原子および(または)1 ~ 2個の酸素原子を有し、そして場合によってはアリール部分に対して上述したようにモノ - またはジ置換されていてもよい、5 - または6 - 員の一環式または9 ~ 10 - 員の二環式の、場合によっては部分的にまたは完全に水素添加されていてもよいヘテロ芳香族化合物の基である〕であるか、または(b₂) それぞれR⁴ およびR⁴ *およびこれらを結合している原子と一緒にになって、ビロリジンまたはビペリジン(これらのそれは、また、シクロベンチル、シクロヘキシルまたはフェニルに縮合していてもよい)を形成するか、またはそれぞれR³ およびR³ *およびこれらを結合している原子と一緒にになって、3 ~ 8個の環員を有する環状の飽和または部分的に不飽和の環系を形成し、R³ およびR³ *が、それぞれ相互に独立して、水素、メチルまたはエチルであり、R⁴ およびR⁴ *が、それぞれ相互に独立して、水素、(C₁ ~ C₄) - アルキルであり、R⁵ が水素、(C₁ ~ C₈) - アルキル、(C₂ ~ C₈) - アルケニルまたはアルキニル、(C₇ ~ C₂₀) - アリールアルキル、(C₈ ~ C₁₀) - アリール、薬学的に許容し得る陽イオンの1当量、グリセリルエステル、1, 2 - ジ脂肪酸グリセリルトリエステル、O - アシルオキシアルキルエステルま

たは1 - メチル - 2 - ニトロエチルエステルであり、R⁶ が酸素または硫黄であり、R⁷ が上述した通りであり、R⁸ およびR⁸ *が、それぞれ相互に独立して、水素、(C₁ ~ C₈) - アルキルであるか、またはそれぞれR⁹ およびR⁹ *およびこれらを結合している原子と一緒にになって、ビロリジンまたはビペリジン(これらのそれは、さらにシクロベンチル、シクロヘキシルまたはフェニルに縮合することができる)を形成し、R⁸ およびR⁸ *が、それぞれ相互に独立して、(b₁)においてそれぞれR² およびR² *として定義した通りであるかまたは(C₁ ~ C₈) - アルカノイルオキシであるかまたはそれぞれR¹⁰ およびR¹⁰ *およびこれらを結合している原子と一緒にになって、5 ~ 12個の環員を有する環状の飽和または部分的に不飽和の環系を形成するかまたはそれぞれR¹¹ およびR¹¹ *およびこれらを結合している原子と一緒にになって、5 ~ 12個の環員を有しそして炭素のほかに、また、1個の硫黄原子(これは、場合によってはスルホキシドまたはスルホンに酸化されていてもよい)を含有していてもよい - または二環式の飽和または部分的に不飽和の環系を形成し、R¹⁰ およびR¹⁰ *が、それぞれ相互に独立して、水素または(C₁ ~ C₄) - アルキルであり、R¹¹ およびR¹¹ *が、それぞれ相互に独立して、水素、ヒドロキシル、(C₁ ~ C₄) - アルカノイルオキシまたは(C₁ ~ C₄) - アルキルであり、R¹² 、R¹² *、R¹³ およびR¹³ *が、それぞれ相互に独立して、水素、(C₁ ~ C₈) - アルキル〔これは、アミノ、(C₁ ~ C₄) - アルキルアミノ、ジー(C₁ ~ C₄) - アルキルアミノ、カルボキシル、ヒドロキシルまたは(C₁ ~ C₄) - アルコキシにより置換されていてもよい〕、(C₁ ~ C₄) - アルコキシカルボニル、(C₈ ~ C₁₀) - アリール〔これは、R¹ およびR¹ *に対して記載したように置換されていてもよい〕、(C₈ ~ C₁₀) - アリール - (C₁ ~ C₄) - アルコキシカルボニル、HetまたはHet - (C₁ ~ C₄) - アルキル〔Hetは、R¹ およびR¹ *に対して記載したように定義される〕であり、式Iの上記化合物の主鎖中の1または2個以上のアミド基(-CONH-)が、-CH₂NR¹⁴ - 、-CH₂O-、-OCH₂-、-CH₂CH₂-、-COCH₂-、-CH(OH)CH₂、-C(OO-)からなる基によってまたはさもなければ逆極性のアミド基(-NHCO-)によって置換されていてもよい、R¹⁴ が水素または(C₁ ~ C₄) - アルキルである化合物およびその生理学的に許容し得る塩である。【0022】式Iの特に好ましい化合物は、Qが式I I aまたはI I bの基であり、Y、A、A*、D、D*、n、n*、o、o*が上述した通りであり、pおよびp*が1であり、R¹ およびR¹ *が、それぞれ相互に独立して、水素、カルボキシル、(C₁ ~ C₁₀) - アルキル、(C₃ ~ C₈) - シクロアルキル、(C₃ ~

C_8) -シクロアルキル- ($C_1 \sim C_{10}$) -アルキル、フェニル- ($C_1 \sim C_8$) -アルキル〔これは、フェニル部分において上述したように置換されていてもよい〕、トリフェニル- ($C_1 \sim C_4$) -アルキル、場合によっては保護されたモノ-またはジ-アミノ- ($C_1 \sim C_{10}$) -アルキル、またはアミノ- ($C_6 \sim C_{10}$) -アリール- ($C_1 \sim C_4$) -アルキルまたはアミノ- ($C_3 \sim C_{10}$) -シクロアルキル- ($C_1 \sim C_4$) -アルキル、例えは2-アミノ-3-フェニルプロピル、モノ-、ジ-、トリ-、テトラ-、ベンターまたはヘキサヒドロキシ- ($C_1 \sim C_{10}$) -アルキルまたはアルカノイル、 ($C_1 \sim C_4$) -アルコキシ- ($C_1 \sim C_{10}$) -アルキル、 ($C_1 \sim C_4$) -アルコキシカルボニル- ($C_1 \sim C_{10}$) -アルキル、 ($C_1 \sim C_8$) -アルキルスルホニル、 ($C_1 \sim C_8$) -アルキルスルフィニル、モノ-、ジ-、トリヒドロキシ- ($C_1 \sim C_8$) -アルキルスルホニル、モノ-、ジ-、トリヒドロキシ- ($C_1 \sim C_8$) -アルキルスルフィニル、モノ-、ジ-、トリヒドロキシ- ($C_1 \sim C_8$) -アルカノイルオキシ- ($C_1 \sim C_{10}$) -アルキル、 ($C_1 \sim C_4$) -アルカノイル、場合によっては保護されたアミノ- ($C_1 \sim C_{11}$) -アルカノイル、ジ- ($C_1 \sim C_7$) -アルキルアミノ- ($C_2 \sim C_{11}$) -アルカノイル、 ($C_3 \sim C_8$) -シクロアルキルカルボニル、アミノ置換された ($C_3 \sim C_8$) -シクロアルキルスルホニル、 ($C_6 \sim C_{10}$) -アリール- ($C_2 \sim C_{11}$) -アルカノイル、ベンゾイル、ベンジルスルホニルまたは ($C_6 \sim C_{10}$) -アリール- ($C_1 \sim C_4$) -アルキルカルボニル、 -スルホニル〔これらのそれは、場合によってはアミノ、ハロゲン、 ($C_1 \sim C_7$) -アルキル、 ($C_1 \sim C_7$) -アルコキシまたは ($C_1 \sim C_7$) -アルコキシカルボニルにより置換されていてもよい〕、 ($C_1 \sim C_{10}$) -アルコキシカルボニル、置換された ($C_1 \sim C_{10}$) -アルコキシカルボニル、例えは2-(トリメチルシリル)エトキシカルボニル、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニルまたは1, 1-ジメチル-2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル、 ($C_6 \sim C_{14}$) -アリール ($C_1 \sim C_6$) -アルコキシカルボニル、 ($C_6 \sim C_{10}$) -アリール- ($C_1 \sim C_8$) -アルキル、 ($C_3 \sim C_{10}$) シクロアルキル- ($C_1 \sim C_8$) -アルキル、または ($C_1 \sim C_{10}$) -アルキル〔これらのそれは、場合によっては保護されたアミノおよびヒドロキシルにより置換されている〕、例えは2-アミノ-1-ヒドロキシ-4-メチルベンチル、9-フルオレニルメトキシカルボニル、ケトヘキソシル、ケトペントシル、デオキシヘキソシル、デオキシペントケトシル、アルドヘキソシル、アルドペントシル、デオキシヘキソアルドシル、デオキシペントアルドシル、2-アミノ-2-デオキシヘ

キソシル、2-アセトアミド-2-デオキシヘキソシル、ラクトシルまたはマルトシル〔結合した糖はビラノースまたはフラノース形態にあることが可能である〕、 Het - ($C_1 \sim C_6$) -アルキル、 Het -カルボニルまたはスルホニル、 Het - ($C_1 \sim C_8$) -アルキルカルボニルまたは-スルホニル、 Het -メルカブト- ($C_1 \sim C_6$) -アルキルカルボニルまたは-スルホニル [Het は、それぞれの場合において、フリル、チエニル、ビロリル、イミダゾリル、イソキサンゾリル、チアゾリル、ビラゾリル、トリアゾリル、ビリジル、ビリミジル、ビラジニル、ビリダジニル、トリアジニル、ビロリジル、ビペリジル、ビペラジニル、モルホリノ、チオモルホリノ、テトラヒドロフリル、テトラヒドロビリル、テトラヒドロチエニル、インドリル、キノリルまたはイソキノリル〔また、これらは ($C_1 \sim C_4$) -アルキル、 ($C_1 \sim C_4$) -アルコキシ、 ($C_1 \sim C_4$) -アルコキシカルボニルアミノ、ヒドロキシル、アミノ、モノ-またはジ- ($C_1 \sim C_4$) -アルキルアミノおよびオキシドからなる群からの1または2個の同一または異なる基により置換されていてもよい〕であり、 R^2 および R^2 *が、それぞれ相互に独立して、水素、カルボキシル、 ($C_1 \sim C_8$) -アルキル〔これは、場合によっては、ヒドロキシル、 ($C_1 \sim C_4$) -アルコキシ、 ($C_1 \sim C_4$) -アルキルチオ、 ($C_1 \sim C_4$) -アルキルスルフィニル、 ($C_1 \sim C_4$) -アルキルスルホニル、 ($C_1 \sim C_4$) -アルカノイルオキシ、カルボキシル、 ($C_1 \sim C_4$) -アルコキシカルボニル、アミノ、アミジノ、グアニジノ、N, N'-ジ- (ベンジルオキシカルボニル) -グアニジノ、カルバモイル、 ($C_6 \sim C_{10}$) -アリール- ($C_1 \sim C_3$) -アルコキシカルボニル、 ($C_1 \sim C_6$) -アルコキシカルボニルアミノからなる系からの2個までの同一または異なる基により置換されていてもよい〕、 ($C_6 \sim C_{10}$) -アリール- ($C_1 \sim C_3$) -アルコキシカルボニルアミノからなる系からの1、2または3個の同一または異なる基により置換されていてもよい〕、または Het - ($C_1 \sim C_4$) -アルキル [Het は、 R^1 および R^1 *に対するように定義されるかまたはフリル、ビラゾリル、ベンゾチエニル、インドリルまたはチエニルである〕であり、 R^3 および R^3 *が、それぞれ相互に独立して、水素またはメチルであり、 R^4 および R^4 *が、それぞれ相互に独立して、水素またはメチルであり、 R^5 、 R^6 およ

びR⁷が、上述した通りであり、R⁸およびR⁸*が、それ相互に独立して、水素、メチル、エチル、またはn-ブロビルであるか、またはそれR⁹およびR⁹*およびこれらを結合している原子と一緒にになって、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキンノリンまたは2-アザビシクロオクタン骨格を形成し、R⁹およびR⁹*が、それ相互に独立して、R²およびR²*に対するように定義されるかまたは(C₁~C₈)-アルカノイルオキシであるかまたはそれR¹⁰およびR¹⁰*およびこれらを結合している原子と一緒にになって、5~7個の環員を有する環状の環系を形成するかまたはそれR¹¹およびR¹¹*と一緒にになってチオクロマン系〔硫黄原子は場合によってはスルホンに酸化されていてもよい〕を形成し、R¹¹およびR¹¹*が、それ相互に独立して、水素またはメチルであり、R¹¹およびR¹¹*が、上述した通りであり、式Iの上記化合物の主鎖中の1または2個以上のアミド基(-CONH-)が、上述したように置換されていてもよく、R¹⁴が、水素またはメチルである化合物およびその生理学的に許容し得る塩である。

〔0023〕式Iのさらに特に好ましい化合物は、Qが式IIaの基であり、R¹およびR¹*が、それ相互に独立して、水素、カルボキシル、(C₁~C₈)-アルキルスルホニル、例えばメチルスルホニル、第3ブチルスルホニルまたはイソプロビルスルホニル、(C₁~C₈)-アルキルスルフィニル、(C₁~C₈)-モノマー、ジーまたはトリヒドロキシアルキルスルホニル、例えば2-ヒドロキシエチルスルホニルまたは2-ヒドロキシプロビルスルホニル、ヒドロキシ-(C₁~C₁₀)-アルカノイル、例えば2-ヒドロキシプロピオニル、3-ヒドロキシプロピオニル、3-ヒドロキシブチリルまたは2-ヒドロキシ-3-メチルブチル、モノマー、ジー、トリーまたはテトラヒドロキシ-(C₁~C₆)-アルキル、例えば1, 2, 3-トリヒドロキシプロビル、1, 2-ジヒドロキシエチルまたはヒドロキシメチル、(C₁~C₈)-アルカノイルオキシ-(C₁~C₁₀)-アルキル、例えばアセトキシメチル、1, 2-ジアセトキシエチル1, 2, 3-トリアセトキシプロビル、(C₁~C₁₁)-アルカノイル、例えばn-デカノイル、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ビバロイル、イソバレリルまたはイソブチリル、アミノ-(C₁~C₁₁)-アルカノイル、例えば3-アミノ-3, 3-ジメチルブロピオニル、4-アミノブチリル、5-アミノベンタノイル、6-アミノヘキサノイル、N-(C₁~C₄)-アルコキシカルボニルアミノ-(C₁~C₈)-アルキル、例えば4-N-第3ブトキシカルボニルアミノブチリル、5-N-第3ブトキシカルボニルアミノベンタノイル、6-N-第3ブトキシカルボニルアミノヘキサノイル、ジー-(C₁~C₇)-アルキルアミノ-(C₂~C₁₁)-アルカノイル、

例えはジメチルアミノアセチル、(C₈~C₈)-シクロアルキルカルボニル、例えはシクロプロビルカルボニル、シクロブチルカルボニル、シクロベンチルカルボニルまたはシクロヘキシカルボニル、アミノ-(C₃~C₈)-シクロアルキルカルボニル、例えは2-アミノシクロプロビルカルボニル、3-アミノシクロベンチルカルボニル、4-アミノシクロヘキシカルボニル、アミノ-(C₃~C₈)-シクロアルキルスルホニル、例えは3-アミノシクロベンチルスルホニル、4-アミノシクロヘキシルスルホニル、フェニル、トリフェニル-(C₁~C₂)-アルキル、例えはトリフェニルメチル、2-トリフェニルエチル、(C₆~C₁₀)-アリール-(C₁~C₄)-アルキル、例えはベンジル、2-フェニルエチルまたは1-ナフチルメチル、(C₆~C₁₀)-アリール-(C₂~C₁₁)-アルカノイル、例えはフェニルアセチル、フェニルプロパンオイルまたはフェニルブタノイル、ベンゾイルまたはベンゼンスルホニル〔これらのそれは、場合によっては、ハロゲン、アミノ、(C₁~C₇)-アルキル、(C₁~C₇)-アルコキシまたは(C₁~C₇)-アルコキシカルボニルにより置換されていてもよい〕、例えは4-クロロベンゾイル、4-メチルベンゾイル、2-メトキシカルボニルベンゾイル、4-メトキシベンゾイル、ベンゼンスルホニル、4-メチルフェニルスルホニル、ベンジルスルホニル、ベンジルスルフィニルまたはベンジルチオ〔これらのそれは、場合によってはハロゲン、アミノ、(C₁~C₇)-アルキル、(C₁~C₇)-アルコキシまたは(C₁~C₇)-アルコキシカルボニルにより置換されていてもよい〕例えは4-クロロベンジルスルホニル、ベンジルスルフィニル、4-クロロベンジルチオ、アミノ、(C₁~C₄)-アルコキシカルボニルアミノ、(C₁~C₁₂)-アルカノイル〔これは、ヒドロキシル、アミノによって置換されておりそして場合によってはフェニルまたはシクロヘキシルにより置換されていてもよい〕例えは2-アミノ-1-ヒドロキシ-4-メチルベンチル、場合によっては保護されていてもよいアミノ-置換(C₆~C₁₀)-アリールまたは(C₆~C₁₀)-シクロアルキル-(C₁~C₄)-アルキルまたは(C₁~C₈)-アルキル、例えは2-アミノ-3-フェニルプロビルまたはN-第3ブトキシカルボニル-2-アミノ-3-フェニルプロビル、(C₁~C₁₀)-アルコキシカルボニル、例えはメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、イソブトキシカルボニルまたは第3ブトキシカルボニル、置換された(C₁~C₁₀)-アルコキシカルボニル、例えは2-(トリメチルシリル)エトキシカルボニル、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル、1, 1-ジメチル-2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル、(C₆~C₁₄)-アリール-(C₁~C₆)-アルコキシカルボニル、例

えばベンジルオキシカルボニル、1-または2-ナフチルメトキシカルボニル、または9-フルオレニルメトキシカルボニル、1-デオキシヘキソケトシル、または1-デオキシペントケトシル、例えば1-デオキシフラクトース-1-イル、1-デオキシソルボース-1-イルまたは1-デオキシリプロース-1-イル、ヘキソシルまたはペントシル、例えばマンノシル、グルコシルまたはガラクトシル、キシロシル、リボシルまたはアラビノシル、6-デオキシヘキソシル、例えばラムノシル、フコシルまたはデオキシグルコシル、アミノ糖残基、例えば2-アミノ-2-デオキシグルコシル、2-アセトアミド-2-デオキシグルコシル、2-アミノ-2-デオキシガラクトシルまたは2-アセトアミド-2-デオキシガラクトシル、ラクトシル、マルトシル〔結合した糖はビラノースまたはフラノース形態にあることができる〕、H e t -カルボニルまたはH e t -スルホニル、例えばビペリジノ-4-カルボニル、モルホリノ-4-カルボニル、ビロリル-2-カルボニル、ビリジル-3-カルボニル、4-第3ブトキシカルボニルアミノ-1-ビペリジルカルボニル、4-アミノ-1-ビペリジルカルボニル、4-第3ブトキシカルボニルアミノ-1-ビペリジルスルホニル、4-アミノ-1-ビペリジルスルホニル、H e t - (C₁ ~ C₆) -アルキル、例えば2-ビリジル- (C₁ ~ C₆) -アルキル、3-ビリジル- (C₁ ~ C₆) -アルキル、4-ビリジル- (C₁ ~ C₆) -アルカノイル、例えば2-ビリジル- (C₁ ~ C₆) -アルカノイル、3-ビリジル- (C₁ ~ C₆) -アルカノイル、4-ビリジル- (C₁ ~ C₆) -アルカノイル、H e t -メルカブト- (C₁ ~ C₆) -アルキルカルボニル、例えば2-ビリジルチオアセチル、〔H e t は、それぞれの場合において、ビロリル、イミダゾリル、ビリジル、ビリミジル、ビロリジル、ビペリジルまたはモルホリノでありそしてこれらは (C₁ ~ C₄) -アルキル、(C₁ ~ C₄) -アルコキシカルボニルアミノ、ヒドロキシル、アミノ、モノ-またはジー (C₁ ~ C₄) -アルキルアミノからなる群からの1または2個の同一または異なる基により置換されていてもよい〕であり、R² およびR² *が、それぞれ独立して、水素、カルボキシル、メチル、エチル、イソプロピル、n-プロピル、n-ブチル、イソブチル、第2ブチル、ベンチル、ヘキシル、シクロヘキシル、シクロベンチルメチル、シクロヘキシルメチル、シクロヘプチルメチル、4-メチルシクロヘキシルメチル、1-デカヒドロナフチルメチル、2-デカヒドロナフチルメチル、フェニル、ベンジル、2-フェニルエチル、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチル、2-メチルベンジル、3-メチルベンジル、4-メチルベンジル、2, 4, 6-トリメチルベンジル、4-第3ブチルベンジル、4-第3ブトキシベンジル、4-ヒドロキシ

ベンジル、4-メトキシベンジル、2, 4-ジメトキシベンジル、3, 4-ジヒドロキシベンジル、3, 4-ジメトキシベンジル、(ベンゾジオキソラン-4-イル)メチル、4-クロロベンジル、ヒドロキシメチル、1-ヒドロキシエチル、2-ビリジルメチル、3-ビリジルメチル、4-ビリジルメチル、2-(4-ビリジル)エチル、2-チエニルメチル、3-チエニルメチル、2-(2-チエニル)エチル、2-(3-チエニル)エチル、インドール-2-イルメチル、インドール-3-イルメチル、(1-メチルイミダゾール-4-イル)メチル、イミダゾール-4-イルメチル、イミダゾール-1-イルメチル、2-チアゾリルメチル、3-ピラゾリルメチル、4-ピリミジルメチル、2-ベンゾ [b] チエニルメチル、3-ベンゾ [b] チエニルメチル、2-フリルメチル、2-(メチルチオ)エチル、2-(メチルスルフィニル)エチル、2-(メチルスルホニル)エチルであり、R³ 、R³ *、R⁴ 、R⁴ *、R¹ およびR¹ *が、それぞれ水素であり、R⁵ 、水素、(C₁ ~ C₆) -アルキルまたは薬学的に許容し得る陽イオンの1当量であり、R⁶ が、酸素であり、R⁸ およびR⁸ *が、それぞれ相互に独立して、水素であるか、またはそれぞれR⁹ およびR⁹ *およびこれらを結合している原子と一緒にになって、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリンまたは2-アザビシクロオクタン骨格を形成し、R⁹ およびR⁹ *が、それぞれ相互に独立して、それぞれR² およびR₂ *として定義されるかまたはヒドロキシル、アセトキシ、第3ブトキシメチル、3-グアニジノプロピル、カルバモイルメチル、カルバモイルエチル、カルボキシメチル、カルボキシエチル、メルカブトメチル、(1-メルカブト-1-メチル)エチル、アミノメチル、2-アミノエチル、3-アミノプロピル、4-アミノブチル、N, N-ジメチルアミノ、N, N'-ジー(ベンジルオキシカルボニル)グアニジノプロピル、2-ベンジルオキシカルボニルエチル、ベンジルオキシカルボニルメチルまたは4-ベンジルカルボニルアミノブチルであり、R₁₁ およびR₁₁ *は、それぞれ相互に独立して、水素、ヒドロキシルまたはアセトキシであり、本発明の上述した化合物の主鎖中の1または2個以上のアミド基 (-CONH-) は、-CH₂ N R¹ または-CH(OH) CH₂ -より置換されていてもよく、R¹ が、水素またはメチルである化合物および生理学的に許容し得る塩である。

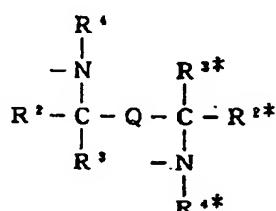
【0024】本発明の非常に特に好ましい化合物は、Qが、式I I aの基であり、R¹ およびR¹ *が、それぞれ相互に独立して、水素、カルボキシル、(C₁ ~ C₆) -アルキルスルホニル例えばメチルスルホニル、第3ブチルスルホニルまたはイソプロピルスルホニル、(C₁ ~ C₆) -モノまたはジヒドロキシアルキルスルホニル、例えば2-ヒドロキシエチルスルホニルまたは2-ヒドロキシプロピルスルホニル、モノ-、ジーまた

はトリヒドロキシー-(C₁ ~ C₃)-アルキル、例えば1, 2, 3-トリヒドロキシプロビル、1, 2-ジヒドロキシエチルまたはヒドロキシメチル、(C₁ ~ C₈)-アルコキシカルボニル、例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、イソブトキシカルボニルまたは第3ブトキシカルボニル、(C₈ ~ C₁₀)-アリール-(C₁ ~ C₄)-アルコキシカルボニル、例えばベンジルオキシカルボニルまたは1-または2-ナフチルメトキシカルボニル、9-フルオレニルメトキシカルボニル、(C₁ ~ C₄)-アルカノイルオキシー-(C₁ ~ C₈)-アルキル、例えばアセトキシメチル、1, 2-ジアセトキシエチル、1, 2, 3-トリアセトキシプロビル、フェニル、トリフェニルメチル、(C₈ ~ C₁₀)-アリール-(C₁ ~ C₄)-アルキル、例えばベンジル、ベンゼンスルホニル【これは、場合によっては、ハロゲン、アミノ、(C₁ ~ C₄)-アルキルまたはメトキシにより置換されていてもよい】、例えばベンゼンスルホニル、4-メチルフェニルスルホニル、ベンジルスルホニル、-スルフィニルまたは-チオ【これらは、場合によってはハロゲン、アミノ、(C₁ ~ C₄)-アルキルまたはメトキシにより置換されていてもよい】、例えば4-クロロベンジルスルホニル、ベンジルスルフィニルまたは4-クロロベンジルチオ、H_{et}-カルボニルまたはH_{et}-スルホニル、例えば4-第3ブトキシカルボニルアミノ-1-ビペリジカルボニル、4-アミノ-1-ビペリジカルボニル、4-第3ブトキシカルボニルアミノ-1-ビペリジルスルホニル、4-アミノ-1-ビペリジルスルホニル、H_{et}-(C₁ ~ C₄)-アルカノイル、例えば2-ビリジルアセチルまたは3-ビリジルアセチル、H_{et}-メルカブト-(C₁ ~ C₃)-アルキルカルボニル、例えば2-ビリジルチオアセチル【H_{et}は、それぞれの場合においてビロリル、イミダゾリル、ビリジル、ビリミジル、ビロリジル、ビペリジルまたはモルホリノでありそしてこれらの基はメチル、アミノおよび(C₁ ~ C₄)-アルコキシカルボニルアミノからなる群からの1または2個の同一または異なる基により置換されていてもよい】、アミノ-(C₃ ~ C₈)-シクロアルキルカルボニル、例えば2-アミノシクロプロビルカルボニル、3-アミノシクロブチルカルボニル、3-アミノシクロベンチルカルボニル、4-アミノシクロヘキシカルボニル、(C₁ ~ C₈)-アルカノイル【これは、ヒドロキシルおよびアミノにより置換されておりそして場合によってはフェニルまたはシクロヘキシルにより置換されていてもよい】、例えば2-アミノ-1-ヒドロキシ-4-メチルベンチル、場合によっては保護されていてもよいアミノ-置換フェニル-またはシクロヘキシル-(C₁ ~ C₈)-アルキル、例えば2-アミノ-3-フェニルブロビルまたはN-第3ブトキシカルボニル-2-アミノ-3-フェニルブロビル、アミノ、(C₁ ~ C₄)-ア

ルコキシカルボニルアミノ、ベンジルオキシカルボニルアミノ、1-デオキシヘキソケトシルまたは1-デオキシペントケトシル、例えば1-デオキシフラクトス-1-イル、1-デオキシソルボース-1-イルまたは1-デオキシリブロース-1-イル、ヘキソシルまたはペントシル、例えばマンノシル、グルコシル、またはガラクトシル、またはホキシロシル、リボシルまたはアラビノシル【結合した糖は、ビラノースまたはフラノース形態にあることができる】であり、R² およびR²*が、それぞれ相互に独立して、水素、メチル、エチル、イソプロビル、n-プロビル、n-ブチル、イソブチル、第2ブチル、ベンチル、ヘキシル、シクロベンチルメチル、シクロヘキシルメチル、4-メチルシクロヘキシルメチル、フェニル、ベンジル、2-フェニルエチル、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチル、2-メチルベンジル、3-メチルベンジル、4-メチルベンジル、2, 4, 6-トリメチルベンジル、4-第3ブチルベンジル、4-メトキシベンジル、3, 4-ジヒドロキシベンジル、3, 4-ジメトキシベンジル、2-ビリジルメチル、3-ビリジルメチル、4-ビリジルメチルまたは2-(4-ビリジル)エチルであり、R³、R³*、R⁴、R⁴*、R¹° およびR¹°*が、それぞれ水素であり、R⁵ およびR⁶ が、上述したように定義されるものであり、R⁸ およびR⁸*が、それぞれ相互に独立して、水素であるか、またはそれぞれR° およびR°*およびこれらを結合している原子と一緒にになって、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリンまたは2-アザビシクロオクタン骨格を形成し、R⁸ およびR⁸*が、それぞれ相互に独立して、上記においてそれぞれR° およびR°*として定義した通りであり、R¹¹ およびR¹¹*が、それぞれ相互に独立して、水素、ヒドロキシルまたはアセトキシであり本発明の上記化合物の主鎖中の1または2個以上のアミド基(-CONH-)が、-CH₂ NH-または-CH-(OH)CH₂-により置換されていてもよい化合物およびその薬学的に許容し得る塩である。【0025】さらに、式Iの特に好ましい化合物は、*を有しているおよび*を有していない基および記号が、それぞれの場合において同一であり、Qが、式I I aの基であり、Yが、酸素であり、Aが、式I V (式中、E, FまたはGは、Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Nva, Nle, Phe, Tyr, AspまたはGluでありそしてn+o+pが0または1である)の基であり、Dが、R¹ または式VまたはVIの基であり、R¹ が、水素、(C₁ ~ C₈)-アルキルスルホニル、(C₈ ~ C₁₀)-アリール-(C₁ ~ C₂)-アルキル、トリフェニルメチル、(C₁ ~ C₈)-アルコキシカルボニルまたは(C₈ ~ C₁₀)-アリール-(C₁ ~ C₂)-アルコキシカルボニルであり、R² が、水素、フェニルまたはベンジルであり、R³、R⁴、R⁵、R⁶ およびR¹¹ が水素であり、R⁶ が、

酸素であり、そしてR⁹が、水素、n-ブロビル、イソブロビル、n-ブチル、第2ブチル、イソブチル、ベンジル、カルボキシメチル、カルボキシエチル、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチル、2-(メチルチオ)エチル、2-(メチルスルフィニル)エチル、2-(メチルスルホニル)エチル、インドール-2-イル-メチルまたはインドール-3-イル-メチルである化合物およびその薬学的に許容し得る塩である。同様に非常に好みのものとしてあげることのできる化合物は、*を有しているおよび*を有していない基および記号が、それの場において同一であり、Qが、式IIaの基であり、Yが、酸素であり、Aが式IV〔式中、E、FまたはGは、Val、Phe、Ile、またはAspでありそしてn+o+pは、0または1である〕の基であり、Dが、R¹または式VまたはVIの基であり、R¹が、水素、(C₁~C₆)ーアルキルスルホニル、フェニルー(C₁~C₆)ーアルキル、トリフェニルメチル、(C₁~C₆)ーアルコキシカルボニルまたはフェニルー(C₁~C₆)ーアルコキシカルボニルであり、R²が、水素、フェニルまたはベンジルであり、R³、R⁴、R⁸、R¹⁰およびR¹¹が水素であり、R⁵が、水素または(C₁~C₄)ーアルキルであり、R⁶が、酸素であり、そしてR⁹が、水素、イソブロビル、第2ブチル、ベンジル、カルボキシメチル、1-ナフチルメチル、2-(メチルチオ)エチルまたはインドール-2-イル-メチルである化合物およびその生理学的に許容し得る塩である。

【0026】本発明は、また、末端カルボキシル基を有するフラグメントまたはその反応性誘導体を遊離アミノ基を有する相当するフラグメントにカップリングさせ、*30



(XIX)

の基である。

【0029】標的分子が、対称的でない場合は、凡らく末端アミノ基に対して保護されている式XV~XVIIのフラグメントとは別な他のフラグメントを使用することができる。アミド結合を生成するのに適した方法は、例えば、Houben-Weyl, Methode n der organischen Chemie, Volume 15/2; Bodansky等、Peptide Synthesis, 2nd ed. (Wiley & Sons, New York 1976) またはGross, Meienhofer, The Peptides: Analysis, Synthesis, Biology (Academic Press,

*必要に応じて、他の官能性基を保護するために一時的に導入した保護基を除去しそして必要に応じて、この方法で得られた化合物をその生理学的に許容し得る塩に変換することからなる式(I)の化合物を製造する方法に関するものである。

【0027】末端カルボキシル基を有する式(I)の化合物のフラグメントは、例えば次の式を有す。

D-OH	(VIII)
D-E-OH	(IX)
D-F-OH	(X)
D-G-OH	(XI)
D-E-F-OH	(XII)
D-E-G-OH	(XIII)
D-F-G-OH	(XIV)
D-E-F-G-OH	(XIVa)

相当する説明は、*を有する同様な基にも適用される。

【0028】末端アミノ基を有する式(I)の化合物のフラグメントは、例えば次の式を有す。

H-Z-H	(XV)
H-G-Z-G*-H	(XVI)
H-F-Z-F*-H	(XVIa)
H-E-Z-E*-H	(XVIb)
H-F-G-Z-G*-F*-H	(XVII)
H-E-G-Z-G*-E*-H	(XVIIa)
H-E-F-Z-F*-E*-H	(XVIIb)
H-E-F-G-Z-G*-F*-E*-H	(XVII)

上記式において、Zは式(XIX)

【化10】

New York 1979)に記載されている。好ましくは、次の方法が使用される。アルコール成分として40 N-ヒドロキシサクシンimid、1-ヒドロキシベンゾトリアゾールまたは3-ヒドロキシ-4-オキシ-3,4-ジヒドロ-1,2,3-ベンゾトリアジンを使用する活性エステル法、ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)のようなカルボジイミドまたはn-ブロバンホスホン酸無水物(PPA)を使用するカップリングおよび塩化ビバロイルまたはクロロギ酸エチルまたはイソブチルを使用する混合無水物法、またはベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(BOP)のようなホスホニウム試薬または2-(1H-ベンゾトリアゾ-

ル-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート(TBTU)のようなウロニウム試薬を使用するカップリング。

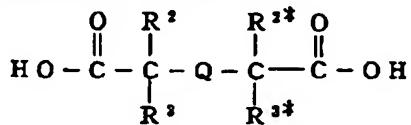
【0030】(a) 式(V)または(V*)によりカバーされる式(VIII)または(VIII*)のフラグメントは、アミノ酸を製造する一般的方法により合成される。

(b) 式(VI)または(VI*)によりカバーされる式(VIII)または(VIII*)のフラグメントは、例えばカイラリティーの中心を保持しながら、相当するアミノ酸から出発して、合成することができる。稀鉱酸中における-20°C~50°Cでのジアゾ化によって、 α -プロモカルボン酸または乳酸を経て α -トルフルオロメタンスルホニルオキシカルボン酸となし、これをR'およびR'またはR'*およびR'*を有する求核化合物と反応させることができる。または、この化合物は、例えばマロン酸エステルから出発して製造される。このマロン酸エステルのアルキル化によってモノ-またはジ置換されたマロン酸エステルを得、これを脱カルボキシル化によって加水分解後所望の誘導体に変換する。

(c) 式(VI)または(VI*)によりカバーされる式(VIII)または(VIII*)のフラグメントは、カイラリティーの中心を保持しながら相当する α -アミノ酸から出発して製造される。稀鉱酸中における-20°C~50°Cでのジアゾ化によって乳酸を得、これをR'またはR'*を有する求電子化合物と反応させることができる。

【0031】式(IX)、(X)、(XI)、(VI I)および(XIII)、(XIV)および(XIVa)のフラグメントは、アミノ酸およびペプチドを製造する一般的な既知方法によって合成される。式XVのフラグメントは、既知の方法〔K. Sasse in Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Volume 12/1, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1963; U. -H. Felcht in Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Volume 12/E/2, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1982; D. Redmore in Griffiths, ed., Phosphorus Chemistry, Vol. 8, 515頁〕によって合成される。好ましくは、次の方法が使用される。

【0032】1. 既知の方法によって、例えば、次亜*



* 磷酸または次亜磷酸エステル〔S. J. Fitch, J. Am. Chem. Soc. 86 (1964) 61〕をアルデヒドおよびベンジルアミンからのシツフ塩基〔H. Schmidt, Ber. 81 (1948) 477; W. M. Linfield等, J. Org. Chem. 26 (1961) 4088〕と反応させることによって、上記次亜磷酸または次亜磷酸エステルをアルデヒドおよびジベンジルアミンからのマンニッヒ塩基〔L. Maier, Helv. Chim. Acta 50 (1967) 1742〕と反応させることによって、上記次亜磷酸または次亜磷酸エステルをアルデヒドと反応させて相当する1-置換ビス(ヒドロキシメチル)ホスホナウス酸〔V. Ettei等, Collect. Czech. Chem. Commun. 26 (1961) 2087〕を得そして既知方法によるベンジルアミノ基によるヒドロキシル基の置換〔K. Sasse in Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Volume 12/1, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1963; U. -H. Felcht in Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Volume 12/E/2, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1982; D. Redmore in Griffiths, ed., Phosphorus Chemistry, Vol. 8, 515頁〕によって式XVa

B-Z-B XVa

(式中、Bはベンジルである)の化合物を合成する。

3. 既知の方法による式XVaの化合物の接触水素添加〔T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, J. Wiley & Sons, New York 1981〕によって、式XVの化合物を合成する。式XVI、XVIIおよびXVIIIのフラグメントは、アミノ酸およびペプチドを製造する一般的な既知の方法により合成される。

【0033】式Iの化合物の1個または2個以上のアミド基は、 $-\text{CH}_2\text{NR}^{1*4}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{S}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{O}-$ 、 $-\text{OCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ (シスおよびトランス)、 $-\text{COCH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{SO}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{SO}_2-$ 、 $-\text{COO}-$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{1*5})\text{CH}_2-$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{1*5})_2\text{NH}-$ または $-\text{NH}-\text{CO}-$ により置換されていてもよい。式XVb

【化11】

XVb

の化合物は、既知方法〔K. Sasse in Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie Volume 12/1, Georg Thieme Verlog, Stuttgart, 1963; U.-H. Felcht in Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie Volume 12/E/2, Georg Thieme Verlog, Stuttgart, 1982〕によって、好ましくはオレフィンに対する次亜磷酸または次亜磷酸塩のラジカル付加によって得ることができる。この型のペプチド類似化合物は、例えば以下の文献に見出すことのできる既知方法によって製造することができる。

A. F. Spatola in "Chemistry Biochemistry of Amino Acids Peptides and Proteins" 1983 (B. Weinstein et al., eds.) Marcel Dekker, New York, p. 267 (review article); J. S. Morley, Trends Pharm Sci. (1980) p. 463~468 (review article); D. Hudson et al., Int. J. Pept. Prot. Res. (1979), 14, 177~185 (-CH₂ NH-, -CH₂ CH₂-); A. F. Spatola et al., Life Sci. (1986), 38, 1243~1249 (-CH₂-S-); M. M. Hann, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1 (1982) 307~314 (-CH=CH-, cis and trans); J. K. Whitesell et al., Chirality 1, (1989) 89~91 (-CH=CH-trans); R. G. Almquist et al., J. Med. Chem. (1980), 23, 1392~1398 (-COCH₂-); C. Jennings-White et al., Tetrahedron Lett. (1982) 23, 2533 (-COCH₂-); M. Szelke et al., EP-A 45665 (1982), CA: 97: 39405 (-CH(OH)CH₂-); M. W. Holladay et al., Tetrahedron Lett. (1983) 24, 4401~4404 (-CH(OH)CH₂-); V. J. Hruby, Life Sci. (1982), 31, 189~199 (-CH₂-S-); N. E. Jacobsen, P. A. Barlett, J. Am. Chem. Soc. (1981) 103, 654~657 (-P(O)(OR)NH-).

〔0034〕保護基の導入および除去のような式Iの化合物の製造前および製造後に必要な操作は、文献から知られておりそして例えばT. W. Green "Prot

ective Groups in Organic Synthesis" (John Wiley & Sons, New York, 1981) に記載されている。塩形成基を有する式Iの化合物の塩は、それ自体既知の方法で、例えば、塩基性基を有する式Iの化合物を適当な酸の化学量論的な量とまたは酸性基を有する式Iの化合物を適当な塩基の化学量論的な量と反応させることによって製造される。式Iの化合物の合成において生成される立体異性体の混合物、特にジアステレオマーの混合物は、分別結晶またはクロマトグラフィーによってそれ自体既知の方法で分離することができる。

〔0035〕本発明による式Iの化合物は、酵素-阻害性を有している。特に、これらの化合物は、HIVプロテアーゼの作用のようなレトロウィルスアスバルチルプロテアーゼの作用を阻害する。ミリ～サブナノモル範囲の酵素-阻害作用は、次のようにして測定することができる。

〔0036〕試験の原理

今まで使用されているHIVプロテアーゼの基質は、とりわけ、ペプタベブチド: H-Ser-Phe-Asn-Phe-Pro-Gln-Ile-OH (P. L. Darke等, Biophys. Res. Commun. 156 (1988) 297~303) である。HIVプロテアーゼは、第2のPheおよびProとの間で基質を分裂する。驚くべきことには、このシーケンスにおける5-オキサブロリンによるブロリンの置換は、HIVプロテアーゼによってかなり急速に分裂できる基質を与えてその結果少量の酵素を使用してより急速な分析を行うことを可能にすることが見出された。

〔0037〕HIVプロテアーゼの阻害を試験する一般的操作

(a) 基質溶液の製造

H-Ser-Phe-Asn-Phe-OPr-Gln-Ile-OH (H-OPr-OH=5-オキサブロリン) 2mgを、MGTE 15緩衝液(できれば、超音波を使用) 1mlに溶解そして次に滅菌フィルター(0.45μm)を通して濾過する。

(b) 阻害剤溶液の製造

所望のモル濃度の2.5倍の阻害剤を、溶液の各mlに計量して入れそしてDMSO(最終容量の10%)に溶解する。この溶液をMGTE 15緩衝液でうすめて最終容量となして滅菌フィルター(0.45μm)を通して濾過する。

(c) プロテアーゼ溶液の製造

HIVプロテアーゼ溶液5μlを、必要に応じてMGTE 25緩衝液でうすめる。

(d) 試験操作

基質溶液10μlの各試料を、スクリューキャップを有する各試験管(16×100)にビペットで入れる。空試験のために、DMSO 10%を含有するMGTE

15緩衝液10μlを、ピベットで入れる。阻害剤溶液の1.0μlの試料を他の試験管に入れる。それぞれの試料を5~10分37°Cで培養しそしてプロテアーゼ溶液5μlを加える。37°Cで2時間反応した後、10ま*

溶剤系: 0.1M磷酸(pH2.5) 80 (w/w) %

アセトニトリル 20 (w/w) %

カラム: Merck LICHROSORB[®] RP18 (5μm) 250×4

流速: 1ml/分

カラム温度: 42°C

デテクターパラメーター: 215nm, 0.08AU F, 18.2°C

分析時間: 11分

基質に対する保持時間: 8.1分

N-末端テトラペプチドに対する保持時間: 3.9分

(f) 必要な溶剤

モルホリノエタンスルホン酸(MES)	※ ※ (1) MGTE 15緩衝液 20mM
グリセロール	15%(w/v)
トライトン×100	0.1%(v/v)
EDTA	5mM
NaCl	0.5M
フェニルメチルスルホニルフルオライド(PMSF)	1mM

(2) MGTE 25緩衝液

組成は、次の点において異なる以外はMGTE 15の★

グリセロール	★組成と同様である。 2.5% (w/v)
+ジチオスレイトール(DTT)	1mM

MES、EDTA、NaCl、DTTおよびPMSFを、三角フラスコに計量して入れそして少量の水に溶解しそしてpHを6に調節する。適当な量のグリセロールを目盛のついたフラスコに計量して入れそしてトライトン[®]×100をピベットで入れる。この水溶液を目盛のついたフラスコに入れ、これを水で印までにする。

(3) HPLC溶剤

オルト-磷酸(FLUKA特別純粋な級)の0.1M溶液を、製造する。この溶液をトリエチルアミン(FLUKA特別純粋な級)で正確にpH2.5に調節する。溶液の重量を測定しそして適当な量のアセトニトリル(n. b. hood)を計量して入れる。十分に混合しそして約5分99.999%ヘリウムで脱ガスする。

(g) 評価

この場合において選択された条件下において、酵素的分裂において生成されたN-末端テトラペプチドからヘプタペプチドを分離する。テトラペプチド+ヘプタペプチドの総計に対するテトラペプチドピークの%は、分裂し

*たは20μl(HPLC装置の感度によって)をピベットでそれぞれの試料から取り出し、ミクロバイアルに移しそしてHPLC溶剤120μlでうすめる。

(e) HPLC分析条件:

溶剤系: 0.1M磷酸(pH2.5) 80 (w/w) %

アセトニトリル 20 (w/w) %

カラム: Merck LICHROSORB[®] RP18 (5μm) 250×4

流速: 1ml/分

カラム温度: 42°C

デテクターパラメーター: 215nm, 0.08AU F, 18.2°C

分析時間: 11分

基質に対する保持時間: 8.1分

N-末端テトラペプチドに対する保持時間: 3.9分

(f) 必要な溶剤

モルホリノエタンスルホン酸(MES)	※ ※ (1) MGTE 15緩衝液 20mM
グリセロール	15%(w/v)
トライトン×100	0.1%(v/v)
EDTA	5mM
NaCl	0.5M
フェニルメチルスルホニルフルオライド(PMSF)	1mM

た割合に相当する。

【0038】標的ペプチドは、ノバビオケムからのFmoc-1-le-OHでエステル化したp-ベンジルオキシベンジルアルコール(添加約0.5ミリモル/樹脂1g)に対するFmoc法およびアブライドビオシステムからのモデル430Aペプチド合成器を使用して段階的に合成した。樹脂1gを使用しそして合成をFmoc法40に対して変形した合成プログラムを使用して実施した。次のアミノ酸誘導体を使用した。Fmoc-Gln-OH、Fmoc-Opr-OH、Fmoc-Phe-OObt、Fmoc-Asn-OHおよびFmoc-Ser(tBu)-OObt、Fmoc-Opr-OHを合成するために、Vaseline等[J. C. S. Chem. Comm. 1981, 97~98]の方法を使用してH-Opr-OtBuを合成し、これをNaHCO₃の存在下においてジオキサン/水(1:1)中でFmoc-Osuと反応させる。トリフルオロ酢酸による第3ブチルエステルの次の分裂は、Fmoc-Opr-OH

を与える。それぞれの場合において、遊離カルボキシル基を有するアミノ酸誘導体 1 ミリモルを、HOObt 0.95 ミリモルと一緒に計量して合成器のカートリッジに入れる。これらのアミノ酸は、DMF 4 ml に溶解しそして DMF 中のジイソプロピルカルボジイミドの 0.55 モル溶液 2 ml を加えることによって、カートリッジ内で直接予備活性化する。他のアミノ酸の HOObt エステルを NMP 6 ml に溶解しそして次に、反応系内で予備活性化したアミノ酸と同様に、予め DMF 中の 20% ビペリジンで脱プロックした樹脂にカップリングさせる。合成の完了後、ペプチドを樹脂から分離し、同時に陽イオントラップとしてチオアニソールおよびエタンジチオールを使用してトリフルオロ酢酸により側鎖保護基を除去する。残留する残留物を、10% 強度の酢酸を使用してアルキル化デキストラングル上でクロマトグラフィー処理する。純粋なペプチドを含有するフラクションを合しそして凍結乾燥する。

Mass spectrum (FAB) : 854 (M+ H⁺)

Amino-acid analysis Asp: 0.98; Ser: 0.80; Glu: 1.00; Ile: 1.05; Phe: 2.10; NH₃: 1.76.

【0039】本発明は、また医薬としての式 I の化合物の使用およびこの化合物を含有する薬学的組成物に関するものである。靈長類、特にヒトにおける使用が好ましい。薬学的組成物は、無機または有機の薬学的に利用できる賦形剤と一緒に式 I の活性な化合物の有効量を含有する。鼻内的、静脈内的、皮下的または経口的使用が、可能である。活性な化合物の投与量は、温血動物の種類、体重、年令および投与方法に依存する。本発明の薬学的組成物は、それ自体既知の溶解、混合、顆粒化または被覆方法で製造される。

【0040】経口的使用に対する形態においては、活性化合物をこの目的に対して慣用の添加剤、例えば賦形剤、安定剤または不活性稀釈剤と混合しそして慣用の方法によって、適当な投与形態、例えば錠剤、被覆錠剤、硬質ゼラチンカプセル、水性、アルコール性または油性懸濁液または水性、アルコール性または油性溶液に変換する。使用し得る不活性ベヒクルの例は、アラビヤゴム、マグネシヤ、炭酸マグネシウム、磷酸カリウム、ラクトース、グルコース、フマル酸ステアリルマグネシウム、または澱粉、特にとうもろこし澱粉である。製造は、乾式または湿式顆粒として行われる。適当な油性賦形剤または溶剤は、植物または動物油、例えばヒマワリ油および肝油である。

【0041】皮下または静脈内的投与においては、活性化合物またはその生理学的に許容し得る塩を、必要に応じてこの目的に対して慣用の物質、例えば可溶化剤、乳化剤または他の補助剤と一緒に、溶液、懸濁液または乳濁液に変換する。適当な溶剤の例は、水、生理食塩溶液

またはアルコール、例えばエタノール、プロパンジオールまたはグリセロール、ならびに糖溶液、例えばグルコースまたはマンニトール溶液またはさもなければこれらの種々な溶剤の混合物である。

【0042】同様に、注射できるデポー処方を使用することができる。使用し得る薬剤形態の例は、油性結晶懸濁液、ミクロカプセル、桿状体または移植片である。後者は、例えばポリ乳酸-ポリグコール酸共重合体またはヒトアルブミンを基にしたような組織相容性重合体、特に生物分解性重合体からなることができる。

略号のリスト

Boc : 第3ブチルオキシカルボニル

Chg : シクロヘキシルグリシル

d : 二重線

TLC : 薄層クロマトグラフィー

DCC : ジシクロヘキシルカルボジイミド

DCM : ジクロロメタン

DMF : ジメチルホルムアミド

DMAP : 4-ジメチルアミノビリジン

20 DMSO : ジメチルスルホキシド

EDAC : 1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩

EA : 酢酸エチル

FAB : 速原子衝撃

HOBt : ヒドロキシベンゾトリアゾール

i. Vac : 真空中

m : 多重線

M : 分子ピーク

NEM : N-エチルモルホリン

30 Npg : ネオベンチルグリシル

MS : 質量スペクトル

PPA : n-ブロビルホスホン酸無水物

RT : 室温

s : 単一線

m, p. : 融点

t : 三重線

Tbg : 第3ブチルグリシル

TBTU : 2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イ
ル)-1, 1, 3, 3-テトラメチルウロニウムテトラ
40 フルオロボレート

THF : テトラヒドロフラン

Thia : 2-チエニルアラニル

Z : ベンジルオキシカルボニル

アミノ酸に対して使用する他の略号は、ペプチド化学において慣用【例えば Eur. J. Biochem. 138 (1984), 9~37 に記載されているような】の 3 文字コードに相当する。特に明らかに示さない限り、アミノ酸は常に L 配置である。

【0043】

【実施例】以下の実施例は、本発明を説明するために記

載するものであって、本発明を限定するものではない。

実施例1 a

ビス(第3ブトキシカルボニル-L-パリル-アミノメチル)ホスフィン酸ビス(ヒドロキシメチル)ホスフィン酸

H_3PO_2 (50%) 100 g (0.76モル)、濃 HCl 1500 ml およびバラホルムアルデヒド 47.5 g (1.58モル) の混合物を、はじめに 60°C で 2 時間それから還流下で 3 日間攪拌する。冷却後、水を回転蒸発器中で除去しそして残留物をトルエンとともに 4 回以上共蒸発する。残留物は、粘稠な油の形態の生成物 (8.6 g, 90%) である。このものを、さらに精製することなしに反応させる。

ビス(クロロメチル)ホスフィン酸クロライド

ビス(ヒドロキシメチル)ホスフィン酸 80 g (0.63モル) を、攪拌しながら、沸騰 SOC_2 500 g に滴加する。添加完了後、混合物を、さらに 3 時間還流下で沸騰させる。過剰の塩化チオニルを大気圧下における蒸留により除去しそして残留物を分留により分別する。生成物は、85~98°C/3~3.5 mm で沸騰する

(収量: 91 g, 79%)

ビス(クロロメチル)ホスフィン酸

得られた酸クロライド 17 g (94ミリモル) を、攪拌しながら、蒸留水 20 ml に滴加しそして室温で 1 時間攪拌する。次に、混合物を濾過しそして濾液を蒸発乾固する。残留物は、白色の固体 (m.p.: 75~78°C) である (収量: 12.5 g, 82%)。

ビス(ベンジルアミノメチル)ホスフィン酸塩酸塩

ビス(クロロメチル)ホスフィン酸 12 g (74ミリモル) を、徐々に、攪拌しながら、室温でベンジルアミン 80 g に加える。この間に、温度は僅かに上昇する。次に、混合物を、115°C で 24 時間加熱する。過剰のベンジルアミンを真空蒸留により除去しそして白色の残留物を蒸留水 150 ml に溶解し、濾過しそして濃 HCl 1

30 ml と混合しそして室温で 1 時間攪拌する。白色の沈澱を吸引濾去し、水で洗浄し次に P_2O_5 上で乾燥する。収量: 20 g (79%)。m.p.: 254°C。

ビス(アミノメチル)ホスフィン酸塩酸塩

ビス(ベンジルアミノメチル)ホスフィン酸塩酸塩 20 g (59ミリモル) を、冰酢酸 500 ml に溶解しそして Pd/C (5%) 3 g を使用して 3 日間 H_2 で水素添加する。触媒を濾去しそしてソックスレー抽出器中で水で抽出する。水を濃縮し生成物を析出させる (収量: 6.2 g (66%)。m.p.: 290°C)。

ビス(第3ブトキシカルボニル-L-パリル-アミノメチル)ホスフィン酸

ビス(アミノメチル)ホスホナウス酸塩酸塩 37 mg を、N-第3ブトキシカルボニル-L-パリル-アミノメチル 0.57 ml および $HOBt$ 60 mg と一緒に、DMF 2 ml に溶解する。0°Cで EDAC

85 mg を加え次いでこの温度で 1 時間および RT で一夜攪拌する。溶剤を回転蒸発器中で真空除去しそして残留物をシリカゲル上のクロマトグラフィーにより精製する。収量は 97 mg (81%) である。

MS (FAB) : 523 ($M+H$)⁺ : 423 : 323

【0044】実施例1 b

N, N'-ビス(第3ブトキシカルボニル-L-パリル-アミノメチル)ホスフィン酸の他の製造

ビス(アミノメチル)ホスフィン酸塩酸塩を、DE 28 05 074 の方法により上述したように合成する。

N, N'-ビス(第3ブトキシカルボニル-L-パリル-アミノメチル)ホスフィン酸

NEM 3.45 g (30ミリモル) を、0°Cで、DMF 70 ml 中の N-第3ブトキシカルボニル-L-パリン 6.52 g (30ミリモル) および $TBTU$ 9.63 g (30ミリモル) に徐々に滴加する。添加完了後に、混合物をさらに 15 分 0°C で攪拌する。次に、同様に、0°Cで、水 70 ml に溶解したビス(アミノメチル)のホスフィン酸塩酸塩 1.6 g (10ミリモル) を滴加する。冷却を止めしそして混合物を室温でさらに 5 時間攪拌する。溶剤を、回転蒸発器中で除去しそして残留物をシリカゲル上のクロマトグラフィー ($CH_2Cl_2/CH_3OH/AcOH$: 18/1/1) により精製する。収率: 46%。

1H -NMR (270 MHz/ $DMSO/TMS$) : 0.82 (dd, 12H)、1.37 (s, 18H)、1.95 (m, 2H)、3.03 (d, ブロード, 4H, $J_{PH} = 10$ Hz)、3.81 (dd, 2H)、6.74 (d, ブロード, 2H)、7.75 (s, ブロード, 2H)

MS (FAB) : 567 ($M+2Na-H$)⁺、545 ($M+Na$)⁺

【0045】実施例2

ビス(第3ブトキシカルボニル-L-フェニルアラニル-アミノメチル)-ホスフィン酸

実施例1と同様にして、ビス(アミノメチル)ホスフィン酸塩酸塩および第3-ブトキシカルボニル-L-フェニルアラニルから合成する。

MS (FAB) : 619 ($M+H$)⁺、519、419

40 実施例3

N, N'-ビス(L-フェニルアラニル-アミノメチル)ホスフィン酸塩酸塩 N, N'-ビス(第3ブトキシカルボニル-L-フェニルアラニル-アミノメチル)ホスフィン酸 220 mg (0.35ミリモル) を、1/1 のジオキサン/メタノール中の HCl の 3 N 溶液 10 ml 中で室温で 1 時間攪拌する。溶液中の揮発性成分を、真空除去しそして残留物を、さらに精製することなしに次の工程に使用する。

MS (FAB) : 391 ($M+H$)⁺

50 実施例4

N, N' - ピス [2S - ((1, 1-ジメチルエチルスルホニルメチル) - 3 - (1-ナフチル) プロピオニル) - L-フェニルアラニルアミノメチル] ホスフィン酸
実施例1と同様にして、N, N' - ピス (L-フェニルアラニルアミノメチル) ホスフィン酸塩酸塩および2S - (1, 1-ジメチルエチルスルホニルメチル) - 3 - (1-ナフチル) プロピオニル酸 [J. Med. Chem. 31 (1988) 1839] から合成する。
MS (FAB) 1047 (M+Na)⁺、1025 (M+H)⁺

実施例5

N, N' - ピス (L-バリルアミノメチル) ホスフィン酸塩酸塩
ピス (第3ブトキシカルボニル-L-バリルアミノメチル) ホスフィン酸2.4g (4.6ミリモル) を、メタノール/ジオキサン (1:1) 中のHC1の3N溶液中で室温で3時間攪拌する。溶液の揮発性成分を真空除去しそして残留物をメタノールにとりそしてジエチルエーテル200ml中で沈澱させる。収率: 80%。

¹H-NMR (270MHz/DMSO/TMS) : 0. 95 (d, 12H) ; 2. 08 (m, 2H) ; 3. 31 (s, ブロード, 4H) ; 3. 69 (d, 2H) ; 8. 17 (s, ブロード, 6H) ; 8. 68 (s, ブロード, 2H)

MS (FAB/トリエタノールアミン/LiCl) : 335 (M+2Li-H)⁺

【0046】実施例6

N, N' - ピス (第3ブトキシカルボニル-L-フェニルアラニル-L-バリルアミノメチル) ホスフィン酸
NEM39mg (0.34ミリモル) を、0°Cで、アセトニトリル50mlに溶解したN-第3ブトキシカルボニルフェニルアラニン91mg (0.34ミリモル) およびTBTU109mg (0.34ミリモル) に滴加する。混合物を、0°Cで10分攪拌そして次にアセトニトリル/水 (1:1) 30mlに溶解したN, N' - ピス (L-バリルアミノメチル) ホスフィン酸塩酸塩50mg (0.15ミリモル) およびNEM32mg (0.2ミリモル) を滴加する。冷却を止めそして混合物を室温で3時間攪拌する。溶剤を回転蒸発器中で除去そして残留物をシリカゲル上のクロマトグラフィー (CH₂Cl₂/メタノール/AcOH/H₂O: 100/10/1/1) によって精製する。収率: 63%

¹H-NMR (270MHz/DMSO/TMS) : 0. 85 (dd, 12H) ; 1. 28 (s, 18H) ; 2. 01 (m, 2H) ; 2. 72 (t, 2H) ; 2. 98 (d, 2H) ; 3. 13 (s, ブロード, 4H) ; 4. 13~4. 32 (m, 4H) ; 7. 05 (d, 2H) ; 7. 11~7. 32 (m, 10H) ; 7. 83 (s, ブロード, 2H) ; 8. 21 (s, ブロード, 2H)

MS (FAB, トリエタノールアミン, LiCl) : 829 (M+2Li-H)⁺ ; 823 (M+Li)⁺

実施例7

N, N' - ピス (L-フェニルアラニル-L-バリルアミノメチル) ホスフィン酸塩酸塩
実施例5と同様にして、N, N' - ピス (第3ブトキシカルボニル-L-フェニルアラニル-L-バリルアミノメチル) ホスフィン酸30mgから合成する。収率: 84%。

10 ¹H-NMR (270MHz/DMSO/TMS) : 0. 90 (d, 12H) ; 1. 97 (m, 2H) ; 2. 91 (dd, 2H) ; 3. 19 (dd, 2H) ; 3. 35 (s, ブロード, 4H) ; 4. 17 (t, ブロード, 2H) ; 4. 28 (t, 2H) ; 7. 20~7. 48 (m, 10H) ; 8. 13 (s, ブロード, 6H) ; 8. 60 (d, 2H)

MS (FAB/トリエタノールアミン/LiCl) : 629 (M+2Li-H)⁺ ; 623 (M+Li)⁺

実施例8

20 N, N' - ピス (2S - ((1, 1-ジメチルエチルスルホニルメチル) - 3 - (1-ナフチル) プロピオニル) - L-バリルアミノメチル) ホスフィン酸
実施例4と同様にして、N, N' - ピス (L-バリルアミノメチル) ホスホン酸塩酸塩から合成する。収率: 35%。

¹H-NMR (270MHz/DMSO/TMS) : 0. 85 (d, 12H) ; 1. 12 (s, 18H) ; 1. 98 (m, 2H) ; 2. 87 (d, 2H) ; 3. 0~3. 7 (m, 約12H) ; 4. 18 (m, 2H) ; 7. 29~7. 93 (m, 14H) ; 8. 19 (d, 2H) ; 8. 28 (d, 2H)

MS (FAB/トリエタノールアミン/LiCl) : 967 (M+2Li-H)⁺ ; 961 (M+Li)⁺

実施例9

20 N, N' - ピス (2S - ((1-ジメチルエチルスルホニルメチル) - 3 - フェニルプロピオニル) - L-バリルアミノメチル) ホスフィン酸
実施例4と同様にして、N, N' - ピス (L-バリルアミノメチル) ホスフィン酸塩酸塩および2S - (1, 1-ジメチルエチルスルホニルメチル) - 3 - フェニルプロピオニル酸 [J. Med. Chem. 31 (1988) 1839] から合成する。収率: 43%。

MS (FAB/トリエタノールアミン/LiCl) : 867 (M+2Li-H)⁺ ; 861 (M+Li)⁺

実施例10

N, N' - ピス (第3ブトキシカルボニル-グリシル-L-バリルアミノメチル) ホスフィン酸
実施例6と同様にしてN, N' - ピス (L-バリルアミノメチル) ホスフィン酸塩酸塩および第3ブトキシカルボニルグリシンから合成する。収率: 71%。

50 MS (FAB/トリエタノールアミン/LiCl) : 6

49 ($M+2L_i-H$)⁺ ; 643 ($M+L_i$)⁺

【0047】実施例11

N, N' - ピス (グリシル - L - バリル - アミノメチル) ホスフィン酸塩酸塩

実施例5と同様にして、N, N' - ピス (第3ブトキシカルボニル - グリシル - L - バリル - アミノメチル) ホスフィン酸から合成する。収率: 79%

MS (FAB/トリエタノールアミン/LiCl) : 49 ($M+2L_i-H$)⁺ ; 443 ($M+L_i$)⁺

実施例12

N, N' - ピス (第3ブトキシカルボニル - D - フェニルアラニル - L - バリルアミノメチル) ホスフィン酸

実施例6と同様にして、N, N' - ピス (L - バリルアミノメチル) ホスフィン酸塩酸塩および第3ブトキシカルボニル - D - フェニルアラニンから合成する。収率: 55%

MS (FAB, トリエタノールアミン, LiCl) : 829 ($M+2L_i-H$)⁺ ; 823 ($M+L_i$)⁺

実施例13

N, N' - ピス (D - フェニルアラニル - L - バリルアミノメチル) ホスフィン酸塩酸塩

実施例5と同様にして、N, N' - ピス (第3ブトキシカルボニル - D - フェニルアラニル - L - バリルアミノメチル) ホスフィン酸から合成する。収率: 85%

MS (FAB, トリエタノールアミン, LiCl) : 629 ($M+2L_i-H$)⁺ ; 623 ($M+L_i$)⁺

実施例14

N, N' - ピス (第3ブトキシカルボニル - L - メチオニル - L - バリルアミノメチル) ホスフィン酸

実施例6と同様にして、N, N' - ピス (L - バリルアミノメチル) ホスフィン酸塩酸塩および第3ブトキシカルボニル - L - メチオニンから合成する。収率58%

MS (FAB, トリエタノールアミン, LiCl) : 797 ($M+2L_i-H$)⁺ ; 791 ($M+L_i$)⁺

実施例15

N, N' - ピス (L - メチオニル - L - バリルアミノメチル) ホスフィン酸塩酸塩

実施例5と同様にして、N, N' - ピス (第3ブトキシカルボニル - L - メチオニル - L - バリルアミノメチル) ホスフィン酸から合成する。収率75%

MS (FAB, トリエタノールアミン, LiCl) : 597 ($M+2L_i-H$)⁺ ; 591 ($M+L_i$)⁺

【0048】実施例16

N, N' - ピス (第3ブトキシカルボニル - L - トリプチル - L - バリルアミノメチル) ホスフィン酸

実施例6と同様にして、N, N' - ピス (L - バリルアミノメチル) ホスフィン酸塩酸塩および第3ブトキシカルボニル - D - トリプトファンから合成する。収率: 44%

MS (FAB, トリエタノールアミン, LiCl) : 950

07 ($M+2L_i-H$)⁺, 901 ($M+L_i$)⁺

実施例17

N, N' - ピス (D - トリプチル - L - バリルアミノメチル) ホスフィン酸塩酸塩

実施例5と同様にして、N, N' - ピス (第3ブトキシカルボニル - L - トリプチル - L - バリルアミノメチル) ホスフィン酸から合成する。収率: 75% MS (FAB, トリエタノールアミン, LiCl) : 707 ($M+2L_i-H$)⁺, 701 ($M+L_i$)⁺

実施例18

N, N' - ピス (第3ブトキシカルボニル - L - イソロイシルアミノメチル) ホスフィン酸

実施例1bと同様にして、第3ブトキシカルボニル - L - イソロイシルアミノメチル) ホスフィン酸塩酸塩から合成する。収率: 46%

MS (FAB, トリエタノールアミン, LiCl) : 563 ($M+2L_i-H$)⁺, 557 ($M+L_i$)⁺

実施例19

N, N' - ピス (L - イソロイシルアミノメチル) ホスフィン酸塩酸塩

実施例5と同様にして、N, N' - ピス (第3ブトキシカルボニル - L - イソロイシルアミノメチル) ホスフィン酸から合成する。収率: 82%

MS (FAB, トリエタノールアミン, LiCl) : 363 ($M+2L_i-H$)⁺, 357 ($M+L_i$)⁺

実施例20

N, N' - ピス (2S - ((1, 1 -ジメチルエチルスルホニルメチル) - 3 - (1 - ナフチル) プロピオニル) - L - イソロイシルアミノメチル) ホスフィン酸

実施例4と同様にして、N, N' - ピス (L - イソロイカレアミノメチル) ホスフィン酸塩酸塩から合成する。収率42%

MS (FAB/トリエタノールアミン/LiCl) : 995 ($M+2L_i-H$)⁺, 989 ($M+L_i$)⁺

【0049】実施例21

N, N' - ピス (第3ブトキシカルボニル - L - アスパラギニルアミノメチル) ホスフィン酸

実施例1bと同様にして、第3ブトキシカルボニル - L - アスパラギンおよびピス (アミノメチル) ホスフィン酸塩酸塩から合成する。収率: 59%

MS (FAB) : 597 ($M+2Na-H$)⁺, 575 ($M+Na$)⁺

実施例22

N, N' - ピス (L - アスパラギニルアミノメチル) ホスフィン酸塩酸塩

実施例5と同様にして、N, N' - ピス (第3ブトキシカルボニル - アスパラギニルアミノメチル) ホスフィン酸から合成する。収率: 74%

MS (FAB, トリエタノールアミン, LiCl) : 365 ($M+2L_i-H$)⁺, 359 ($M+L_i$)⁺

実施例23

N, N' - ビス (2S-((1, 1-ジメチルエチルスルホニルメチル)-3-(1-ナフチル) プロピオニル) -L-アスパラギニルアミノメチル) ホスフィン酸

実施例4と同様にして、N, N' - ビス (L-アスパラギニルアミノメチル) ホスフィン酸塩酸塩から合成する。収率: 23%

MS (FAB/トリエタノールアミン/LiCl) : 919.7 (M+2Li-H)⁺, 991 (M+Li)⁺

実施例24

モノエチルビス [N-ベンジル- (アミノ-フェニル) メチル] ホスフィネート

無水エタノール10m1中の無水のH₃PO₂ 1.65g (25ミリモル) を、無水エタノール50m1中の (N-ベンジル) ベンジルイミン10g (50ミリモル) に加える。次に、混合物を、湿気を排除しながら、還流下で6時間沸騰する。それを濾過しそして0°Cで結晶化させる (ジアステレオマーの1:1混合物)。収率: 8%

m. p. : 134~136°C

¹H-NMR (270MHz/CDCl₃/TMS) : 0.8 (t, 3H); 3.15~3.82 (m, 6H); 4.28 および 4.32 (それぞれd, 総計: 2H, J_{PH} = 16Hz); 7.17~7.41 (m, 2OH, Ar-H)

MS (FAB, トリフルオロ酢酸, LiCl) : 491 (M+Li)⁺; 485 (M+H)⁺

実施例25

ビス [N-ベンジル- (アミノ-フェニルメチル) ホスフィン酸

無水のAlCl₃ 0.1g を、無水のトルエン60m1中の (N-ベンジル) ベンジルイミン10g (50ミリモル) および無水のH₃PO₂ 1.65g (25ミリモル) に加える。次に混合物を、湿気を排除しながら、6時間還流下で沸騰する。それを水で3回洗浄しそしてMgSO₄ 上で乾燥し、次に溶剤を蒸発する。残留物をシリカゲル上のクロマトグラフィーにより精製する (ジアステレオマーの1:1混合物)。収率: 8%

¹H-NMR (270MHz/CDCl₃/TMS) : 3.44~3.72 (dd, 4H), 4.09 (d, 2H, J_{PH} = 16Hz); 7.03~7.45 (m, 2OH)。

MS (FAB) : 469 (M+2Li-H)⁺

【0050】実施例26

ビス [N-トリフェニルメチル- (1-アミノ-2-フェニル) エチル] ホスフィン酸

フェニルアセトアルデヒド6g (0.05モル) およびトリフェニルメチルアミン13g (0.05モル) を、無水のトルエン200m1に溶解し、無水の冰酢酸5m1を加えそして次に水の共沸除去下で10時間沸騰す

る。フェニルアセトアルデヒド-トリフェニルメチルイミンを、シリカゲル上のクロマトグラフィーにより精製する。収率: 74%

MS (DC1) : 362 (M+H)⁺

実施例25と同様にして、H₃PO₂ およびフェニルアセトアルデヒド-トリフェニルメチルイミンからビス [N-トリフェニルメチル- (1-アミノ-2-フェニル) エチル] ホスフィン酸を合成する。収率: 5%

MS (FAB, トリエタノールアミン, LiCl) : 801 (M+2Li-H)⁺, 795 (M+Li)⁺

実施例27

ビス (1-アミノ-2-フェニル) エチルホスフィン酸塩酸塩

ビス [N-トリフェニルメチル- (1-アミノ-2-フェニル) エチル] ホスフィン酸6.5g (0.6ミリモル) を、メタノール性HCl (約3N) 100m1に溶解しそして30°Cで10時間攪拌する。溶剤を回転蒸発器で除去しそしてエタノールとともに4回共蒸発する。それを水に溶解しそして水相をCH₂Cl₂ で2回

抽出し、溶剤を回転蒸発器で除去しそして生成物を乾燥する (ジアステレオマーの混合物)。収率: 70%。

(FAB, トリエタノールアミン, LiCl) : 317 (M+2Li-H)⁺, 311 (M+Li)⁺

【実施例28】N, N' - ビス (第3ブキシカルボニル-L-バリル-1-アミノ-2-フェニル) エチルホスフィン酸

実施例1bと同様にして、第3ブキシカルボニル-1-バリリンおよびビス (1-アミノ-2-フェニル) エチルホスフィン酸塩酸塩から合成する (ジアステレオマーの混合物)。収率: 48%

(FAB, トリエタノールアミン, LiCl) : 715 (M+2Li-H)⁺, 709 (M+Li)⁺

実施例29

N, N' - ビス (L-バリル-1-アミノ-2-フェニル) エルチホスフィン酸実施例5と同様にして、N, N' - ビス (第3ブキシカルボニル-L-バリル-1-アミノ-2-フェニル) エチルホスフィン酸から合成する (ジアステレオマーの混合物)。収率: 75%

MS (FAB, トリエタノールアミン, LiCl) : 515 (M+2Li-H)⁺, 509 (M+Li)⁺

実施例30

N, N' - ビス (2S-((1, 1-ジメチルエチルスルホニルメチル)-3-(1-ナフチル) -プロピオニル-L-バリル-1-アミノ-2-フェニル) エチルホスフィン酸

実施例4と同様にして、N, N' - ビス (L-バリル-1-アミノ-2-フェニル) エチルホスフィン酸から合成する (ジアステレオマーの混合物)。収率: 41%

(FAB, トリエタノールアミン, LiCl) : 1174 (M+2Li-H)⁺

【0051】実施例31

N, N' - ビス (ベンジルオキシカルボニル-L-パリル-1-アミノメチル) ホスフィン酸

実施例1 b と同様にして、ベンジルオキシカルボニル-L-パリンおよびビス (アミノメチル) ホスフィン酸塩酸塩から合成する。収率6.6%

MS (FAB) : 635 ($M+2Na-H$)⁺、613 ($M+Na$)⁺

実施例32

N, N' - ビス - (ベンジルオキシカルボニル-L-パリル-1-アミノ-2-フェニル) エチルホスフィン酸

実施例1 b と同様にして、ベンジルオキシカルボニル-L-パリンおよびビス (1-アミノ-2-フェニル) エチルホスフィン酸塩酸塩から合成する (ジアステレオマーの混合物)。収率: 3.9%

(FAB, トリエタノールアミン, LiCl) : 783 ($M+2Li-H$)⁺、777 ($M+Li$)⁺